

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 238**

51 Int. Cl.:

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2021** **PCT/EP2021/059755**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2021** **WO21209539**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2021** **E 21717912 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024** **EP 4135842**

54 Título: **Pirrolo[1,2-D][1,2,4]Triazin-2-Il-acetamidas como inhibidores de la vía del inflammasoma NLRP3**

30 Prioridad:

15.04.2020 EP 20382298

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

26.03.2025

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.00%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

OEHLRICH, DANIEL;
VAN GOOL, MICHIEL LUC MARIA;
VAN OPDENBOSCH, NINA;
LAMKANFI, MOHAMED;
LEENAERTS, JOSEPH, ELISABETH;
MARTINEZ VITURRO, CARLOS, MANUEL y
MURATORE, MICHAEL, ERIC

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 3 009 238 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

Pirrolo[1,2-D][1,2,4]triazin-2-il-acetamidas como inhibidores de la vía del inflamasoma NLRP3

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas pirrolotriazinonas que son útiles como inhibidores de la trayectoria del inflamasoma de la proteína 3 del receptor tipo NOD (NLRP3). La presente invención también se refiere a procedimientos para la preparación de dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a métodos de uso de dichos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, y a medicamentos que los contienen y su uso en enfermedades y trastornos mediados por la NLRP3.

Antecedentes de la invención

Los inflamasomas, considerados centros de señalización centrales del sistema inmunológico innato, son complejos multiproteicos que se forman tras la activación de un conjunto específico de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) intracelulares por parte de una amplia variedad de patrones moleculares asociados a patógenos o peligros (PAMP o DAMP). Hasta la fecha, se ha demostrado que los inflamasomas pueden formarse mediante receptores similares a los dominios de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) (NLR) y proteínas que contienen los dominios pirina e HIN200 (Van Opdenbosch N y Lamkanfi M. *Immunity*, 18 de junio de 2019;50(6): 1352-1364). El inflamasoma NLRP3 se forma tras la detección de cristales medioambientales, contaminantes, DAMP derivados del anfitrión y agregados proteicos (Tartey S y Kanneganti TD. *Immunology*, abril de 2019; 156(4):329-338). Los DAMP clínicamente relevantes que activan la NLRP3 incluyen los cristales de ácido úrico y el colesterol que causan gota y aterosclerosis, las fibrillas de beta amiloide que son neurotóxicas en la enfermedad de Alzheimer y las partículas de asbesto que causan el mesotelioma (Kelley y col., *Int J Mol Sci*, 6 de julio de 2019;20(13)). Además, la NLRP3 es activada por agentes infecciosos tales como el *Vibrio cholerae*; patógenos fúngicos tales como *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*; adenovirus, virus de la influenza A y SARS-CoV-2 (Tartey y Kanneganti, 2019 (ver arriba); Fung y col. *Emerg Microbes Infect*, 14 de marzo de 2020;9(1): 558-570).

Aunque el mecanismo preciso de activación de la NLRP3 sigue sin estar claro, en el caso de los monocitos humanos, se ha sugerido que una activación de un solo paso es suficiente, mientras que en los ratones existe un mecanismo de dos pasos. Dada la multitud de factores desencadenantes, el inflamasoma NLRP3 requiere una regulación adicional tanto a nivel transcripcional como postranscripcional (Yang Y y col., *Cell Death Dis*, 12 de febrero de 2019; 10(2): 128).

La proteína NLRP3 consiste en un dominio de pirina N-terminal, seguido de un dominio de sitio de unión a nucleótidos (NBD) y un motivo de repetición rico en leucina (LRR) en el extremo C-terminal (Sharif y col., *Nature*, 2019 Jun; 570(7761):338-343). Tras el reconocimiento de PAMP o DAMP, la NLRP3 se agrega con la proteína adaptadora, la proteína tipo mota asociada a la apoptosis (ASC), y con la proteasa caspasa-1 para formar un inflamasoma funcional. Tras la activación, la procaspasa-1 sufre autoproteólisis y, en consecuencia, escinde la gasdermina D (Gsdmd) para producir la molécula Gsdmd N-terminal, lo que finalmente conduce a la formación de poros en la membrana plasmática y a una forma lítica de muerte celular llamada piroptosis. Alternativamente, la caspasa-1 escinde las citoquinas proinflamatorias pro-IL-1 β y pro-IL-18 para permitir la liberación de su forma biológicamente activa mediante piroptosis (Kelley y col., 2019, ver arriba).

La desregulación del inflamasoma NLRP3 o sus mediadores corriente abajo se asocia a numerosas patologías que van desde enfermedades inmunitarias/inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias/autoinflamatorias (síndrome periódico asociado a la criopirina [Miyamae T. *Paediatr Drugs*, 1 de abril de 2012;14(2):109-17]; enfermedad de células falciformes; lupus eritematoso sistémico [LES]) hasta trastornos hepáticos (p. ej., esteatohepatitis no alcohólica [EHNA], enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica) (Szabo G y Petrasek J. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, julio de 2015;12(7):387-400) y enfermedades inflamatorias del intestino (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) (Zhen Y y Zhang H. *Front Immunol*, 28 de febrero de 2019;10:276). Además, los trastornos inflamatorios de las articulaciones (p. ej., gota, seudogota (condrocalcinosis), artropatía, osteoartritis y artritis reumatoide (Vande Walle L y col., *Nature*, 7 de agosto de 2014;512(7512):69-73) se han vinculado a la NLRP3. Además, las enfermedades relacionadas con los riñones (hiperoxaluria [Knauf y col., *Kidney Int*, noviembre de 2013;84(5):895-901], nefritis lúpica, nefropatía hipertensiva [Krishnan y col., *Br J Pharmacol*, febrero de 2016;173(4):752-65], la inflamación relacionada con la hemodiálisis y la nefropatía diabética, que es una complicación de la diabetes [diabetes tipo 1, tipo 2 y diabetes mellitus] relacionada con los riñones, también denominada enfermedad renal diabética [Shahzad y col., *Kidney Int*, enero de 2015;87(1):74-84]) están asociadas a la activación del inflamasoma NLRP3. Los informes vinculan la aparición y la progresión de los trastornos relacionados con la neuroinflamación (p. ej., infección cerebral, lesión aguda, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer) y las enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Parkinson) con la activación del inflamasoma NLRP3 (Sarkar y col., *NPJ Parkinsons Dis*, 17 de octubre de 2017;3:30). Además, los trastornos cardiovasculares o metabólicos (p. ej., la reducción del riesgo cardiovascular [CVRR], la aterosclerosis, la diabetes de tipo I y tipo II y las complicaciones relacionadas [p. ej., nefropatía, retinopatía], la enfermedad arterial periférica [EAP], la insuficiencia cardíaca aguda y la hipertensión [Ridker y col., CANTOS Trial Group. *N Engl J Med*, 21 de septiembre de 2017;377(12):1119-1131; y Toldo S y Abbate A. *Nat Rev Cardiol*, abril de 2018;15(4):203-214]) se han asociado recientemente a la NLRP3.

Además, se han descrito enfermedades asociadas a la piel (p. ej., cicatrización de heridas y formación de cicatrices; enfermedades inflamatorias de la piel, p. ej., acné, hidradenitis supurativa (Kelly y col., Br J Dermatol, diciembre de 2015;173(6)). Además, las afecciones respiratorias se han asociado con la actividad del inflamasoma NLRP3 (p. ej., asma, sarcoidosis, síndrome respiratorio agudo grave [SARS] [Nieto-Torres y col., Virology, noviembre de 2015;485:330-9]), pero también degeneración macular relacionada con la edad (Doyle y col., Nat Med, mayo de 2012;18(5):791-8). Se han descrito varias enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer relacionados con la NLRP3 (p. ej., neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos [MOS], mielofibrosis, cáncer de pulmón y cáncer de colon [Ridker y col., Lancet, 21 de octubre de 2017;390(10105):1833-1842; Derangere y col., Cell Death Differ. diciembre de 2014;21(12):1914-24; Basiorka y col., Lancet Haematol, septiembre de 2018;5(9): e393-e402, Zhang y col., Hum Immunol, enero de 2018;79(1):57-62]).

Varias solicitudes de patente describen inhibidores de la NLRP3, y las recientes incluyen, por ejemplo, las solicitudes de patente internacionales WO 2020/018975, WO 2020/037116, WO 2020/021447, WO 2020/010143, WO 2019/079119, WO 2019/0166621 y WO 2019/121691, que describen una gama de compuestos específicos. Se pueden identificar varios compuestos específicos a través del Chemical Abstracts Service, por ejemplo, compuestos que pueden estar disponibles a través de una fuente comercial porque ese compuesto puede formar parte de una biblioteca pero no tener asignado un uso particular.

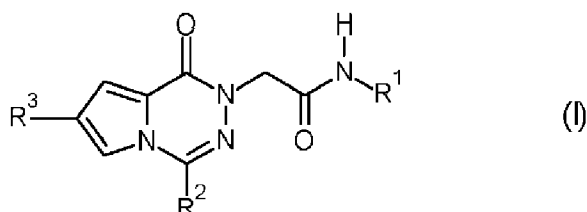
Existe la necesidad de inhibidores de la trayectoria del inflamasoma NLRP3 para proporcionar tratamientos nuevos y/o alternativos para las enfermedades/trastornos mencionados en la presente memoria.

Resumen de la invención

El alcance de la invención y, por lo tanto, de la protección queda definido por las reivindicaciones adjuntas. El objeto descrito en la presente memoria pero no cubierto por las reivindicaciones no debe entenderse como parte de la invención. En particular, cualquier objeto relacionado con un método terapéutico llevado a cabo en el cuerpo humano o animal (p. ej., expresado por la frase “uso de un compuesto según la invención en terapia”) no formará parte de la invención y debe interpretarse, en el contexto de la invención, como que se refiere al compuesto para dicho uso (como en las reivindicaciones 12 o 13).

La invención proporciona compuestos que inhiben la trayectoria del inflamasoma NLRP3.

Por lo tanto, en un aspecto de la invención, ahora se proporciona un compuesto de fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ representa:

(i) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OH y -alquilo C₁₋₃;

(ii) arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃; o

(iii) heterocicilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

R² representa:

(i) alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₃ y oxo;

(ii) cicloalquilo C₃₋₆;

(iii) alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido con -O-alquilo C₁₋₃;

(iv) -O-alquilo C₁₋₃;

(v) -N(H)alquilo o -N-(alquilo C₁₋₃)₂, donde cada alquilo puede sustituirse opcionalmente con O-alquilo C₁₋₃; o

(vi) heterociclilo;

R³ representa:

(i) hidrógeno;

(ii) halo;

(iii) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, oxo, -O-alquilo C₁₋₃, -C(O)OH, -C(O)N(H)heteroarilo, -C(O)N(H)arilo, -C(O)N(H)alquilo C₁₋₃ y -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂;

(iv) alqueno C₂₋₄;

(v) cicloalquilo C₃₋₆;

(vi) -Oalquilo C₁₋₄;

(vii) -N(H)alquilo C₁₋₃ o -N(alquilo C₁₋₃)₂;

(viii) -C(O)N(H)alquilo C₁₋₃ o -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂;

(ix) arilo o heteroarilo; o

(x) heterociclilo,

compuestos que pueden denominarse en la presente memoria "compuestos de la invención".

En una realización, los compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que:

(i) cuando R² representa -CH₃, R³ representa H, entonces R¹ no representa ciclohexilo, 2,3-dimetilciclohexilo, 2-metoxifenilo, 2,3,5,6-tetrafluorofenilo, 2-bromo-4,6-difluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-(dietilamino)-2-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 2,5-luorofenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 4-metilciclohexilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, 3-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-etil-6-metilfenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 2-metilfenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-etilfenilo, 2-etilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-difluorofenilo, ciclopentilo, cicloheptilo, 5-cloro-2-metilfenilo, 5-cloro-2,4-dimetoxifenilo, 4-clorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-(trifluorometil)fenilo o 2-(trifluorometil)fenilo;

(ii) cuando R² representa -CH₂CH₃, R³ representa H, entonces R¹ no representa ciclopentilo o cicloheptilo,

a los que podemos referirnos en la presente memoria como "las condiciones".

Por lo tanto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) según se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siempre que no sea un compuesto de las condiciones.

En otra realización de la invención, se proporcionan compuestos de la invención en los que se proporciona un compuesto de fórmula (I) según se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero en los que:

R¹ representa:

(i) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OH y -alquilo C₁₋₃;

(ii) arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃; o

(iii) heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

R² representa:

(i) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₃, -Ocicloalquilo C₃₋₆, -N(H)C(O)alquilo C₁₋₃ y oxo;

(ii) cicloalquilo C₃₋₆;

(iii) alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido con -O-alquilo C₁₋₃;

(iv) -O-alquilo C₁₋₃;

(v) -C(O)alquilo C₁₋₃;

(vi) -N(H)alquilo C₁₋₃ o -N-(alquilo C₁₋₃)₂, donde cada alquilo puede sustituirse opcionalmente con -Oalquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆; o

(vii) heterociclilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₃, -C(O)alquilo C₁₋₃ y -C(O)Oalquilo C₁₋₄);

R³ representa:

(i) hidrógeno;

(ii) halo o -CN;

(iii) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, oxo, -O-alquilo C₁₋₃, -C(O)OH, -C(O)N(H)heteroarilo, -C(O)N(H)arilo, -C(O)N(H)alquilo C₁₋₃, -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -N(alquilo C₁₋₃)-C(O)-alquilo C₁₋₃, -N(H)alquilo C₁₋₃, heterociclilo, arilo y heteroarilo, donde estos tres últimos grupos pueden por sí mismos sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₃ y, cuando proceda, =O;

(iv) alqueno C₂₋₄;

(v) cicloalquilo C₃₋₆;

(vi) -Oalquilo C₁₋₄;

(vii) -C(O)H o -C(O)alquilo C₁₋₃;

(viii) -N(H)alquilo C₁₋₃ o -N(alquilo C₁₋₃)₂;

(ix) -C(O)N(H)alquilo C₁₋₃ o -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂;

(x) arilo o heteroarilo, grupos que pueden por sí mismos sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₃, -C(O)Oalquilo C₁₋₄ y, cuando proceda, =O; o

(xi) heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₃, -C(O)Oalquilo C₁₋₄ y, cuando proceda, =O,

siempre que no sea una combinación de las condiciones,

compuestos que también se pueden denominar en la presente memoria “compuestos de la invención”.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de la invención (sin las condiciones, cuando proceda) para uso como medicamento. En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (sin las condiciones, de nuevo cuando proceda).

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de la invención (sin las condiciones) (y/o composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos) para uso: en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la NLRP3 (incluida la actividad del inflamasoma); en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la señalización de la NLRP3 contribuye al proceso patológico y/o a los síntomas y/o a la progresión de dicha enfermedad/trastorno; en la inhibición de la actividad del inflamasoma NLRP3 (incluyendo en un sujeto que lo necesite); y/o como un inhibidor de la NLRP3. En la presente memoria se pueden mencionar enfermedades o trastornos específicos y se pueden seleccionar, por ejemplo, de enfermedades o trastornos relacionados con el inflamasoma, enfermedades inmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades autoinflamatorias.

En otro aspecto, se proporcionan los compuestos de la invención (sin las condiciones) (y/o composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos) para uso: en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la NLRP3 (incluida la actividad del inflammasoma); en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la señalización de la NLRP3 contribuye al proceso patológico y/o a los síntomas y/o a la progresión de dicha enfermedad/trastorno; en la inhibición de la actividad del inflammasoma NLRP3 (incluyendo en un sujeto que lo necesite); y/o como un inhibidor de la NLRP3.

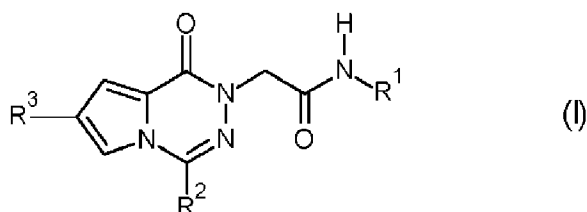
En otro aspecto, se proporcionan compuestos de la invención (sin las condiciones) (y/o composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos) para uso en la fabricación de un medicamento para: el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la NLRP3 (incluida la actividad del inflammasoma); en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la señalización de la NLRP3 contribuye al proceso patológico y/o a los síntomas y/o a la progresión de dicha enfermedad/trastorno; y/o en la inhibición de la actividad del inflammasoma NLRP3 (incluida en un sujeto que lo necesite).

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en el que la señalización de la NLRP3 contribuye al proceso patológico y/o a los síntomas y/o a la progresión de dicha enfermedad/trastorno, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, a un sujeto (que lo necesite). En otro aspecto, se proporciona un método para inhibir la actividad del inflammasoma NLRP3 en un sujeto (que lo necesite), comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención en combinación (incluida una combinación farmacéutica) con uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, como se describe en la presente memoria). Dicha combinación también se puede proporcionar para el uso como se describe en la presente memoria con respecto a los compuestos de la invención (sin las condiciones), o para el uso de dicha combinación como se describe en la presente memoria con respecto a los compuestos de la invención (sin las condiciones). También se pueden proporcionar métodos como los descritos en la presente memoria con respecto a los compuestos de la invención (sin las condiciones), pero en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha combinación.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ representa:

(i) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OH y -alquilo C₁₋₃;

(ii) arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃; o

(iii) heterocicilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

R² representa:

(i) alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₃ y oxo;

(ii) cicloalquilo C₃₋₆;

(iii) alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido con -O-alquilo C₁₋₃;

(iv) -O-alquilo C₁₋₃;

(v) -N(H)alquilo o -N-(alquilo C₁₋₃)₂, donde cada alquilo puede sustituirse opcionalmente con O-alquilo C₁₋₃; o

(vi) heterociclilo;

R³ representa:

(i) hidrógeno;

(ii) halo;

(iii) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, oxo, -O-alquilo C₁₋₃, -C(O)OH, -C(O)N(H)heteroarilo, -C(O)N(H)arilo, -C(O)N(H)alquilo C₁₋₃ y -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂;

(iv) alqueno C₂₋₄;

(v) cicloalquilo C₃₋₆;

(vi) -Oalquilo C₁₋₄;

(vii) -N(H)alquilo C₁₋₃ o -N(alquilo C₁₋₃)₂;

(viii) -C(O)N(H)alquilo C₁₋₃ o -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂;

(ix) arilo o heteroarilo; o

(x) heterociclilo.

Como se indicó anteriormente, dichos compuestos pueden denominarse en la presente memoria “compuestos de la invención”.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Dichas sales pueden formarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de una forma de ácido libre o de base libre de un compuesto de la invención con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiado, opcionalmente en un solvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la eliminación de dicho solvente, o dicho medio, utilizando técnicas estándar (p. ej., a vacío, mediante liofilización o mediante filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las que se pueden obtener las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las que se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Algunas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Para los fines de esta invención, los solvatos, profármacos, N-óxidos y estereoisómeros de los compuestos de la invención también se incluyen dentro del alcance de la invención.

El término “profármaco” de un compuesto relevante de la invención incluye cualquier compuesto que, después de la administración oral o parenteral, se metaboliza *in vivo* para formar ese compuesto en una cantidad detectable experimentalmente y dentro de un tiempo predeterminado (p. ej., dentro de un intervalo de dosificación de entre 6 y 24 horas [es decir, una vez a cuatro veces al día]). Para evitar dudas, el término administración “parenteral” incluye todas las formas de administración distintas de la administración oral.

Los profármacos de los compuestos de la invención pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal modo que las modificaciones se escinden, *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Las modificaciones típicamente se logran sintetizando el compuesto original con un sustituyente de profármaco. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo en un compuesto de la invención se une a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos ésteres de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo y bases de N-Mannich. Se puede encontrar información general sobre profármacos, p. ej., en Bundegaard, H. “Design of Prodrugs” págs. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Los compuestos de la invención pueden contener dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como isómeros geométricos E (*entgegen*) y Z (*zusammen*) alrededor de cada doble enlace individual. Los compuestos de la invención también pueden abarcar isómeros posicionales. Todos estos isómeros (p. ej., incluidas las formas *cis* y *trans*, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo fusionado) y las mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la invención (p. ej., los isómeros posicionales individuales y las mezclas de isómeros posicionales pueden incluirse dentro del alcance de la invención).

Los compuestos de la invención también pueden presentar tautomerismo. Todas las formas tautoméricas (o tautómeros) y mezclas de las mismas se incluyen dentro del alcance de la invención. El término “tautómero” o “forma tautomérica” se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de migración de un protón, tal como isomeraciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por la reorganización de algunos de los electrones de unión.

Los compuestos de la invención también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden presentar isomería óptica y/o diastereoisomería. Los diastereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, p. ej., cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros pueden aislarse mediante la separación de una mezcla racémica u otra de los compuestos usando técnicas convencionales, p. ej., de cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden prepararse mediante la reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no causen racemización o epimerización (es decir, un método de ‘grupo quiral’), mediante la reacción del material de partida apropiado con un ‘auxiliar quiral’ que posteriormente puede eliminarse en una etapa adecuada, mediante derivatización (es decir, una resolución, que incluye una resolución dinámica), por ejemplo con un ácido homóquiral seguido de la separación de los derivados diastereoméricos mediante métodos convencionales tales como cromatografía, o mediante la reacción con un reactivo quiral o catalizador quiral apropiados; todo se lleva a cabo en condiciones conocidas por el experto.

Todos los estereoisómeros (que incluyen, pero no se limitan a, diastereoisómeros, enantiómeros y atropisómeros) y mezclas de los mismos (p. ej., mezclas racémicas) se incluyen dentro del alcance de la invención.

En las estructuras mostradas en la presente memoria, donde no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral particular, entonces se contemplan y se incluyen todos los estereoisómeros como compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se designa mediante una cuña sólida o línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se designa y define de ese modo.

Cuando se especifica una configuración absoluta, se sigue el sistema Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden designarse con (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que rotan la luz polarizada plana.

Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir, asociado con menos del 50 %, preferiblemente menos del 20 %, más preferiblemente menos del 10 %, incluso más preferiblemente menos del 5 %, en particular menos del 2 % y, más preferiblemente, menos del 1 % de los otros isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S).

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque formas tanto solvatadas como no solvatadas.

La presente invención también abarca compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a los citados en la presente memoria, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra usualmente la naturaleza (o la más abundante que se encuentra en la naturaleza). Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica en la presente memoria se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (p. ej., aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en combinación y para ensayos de distribución de tejido de sustrato. Los isótopos tratados con tritio (^3H) y de carbono-14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ^2H) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación) y, por tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para determinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en la descripción/ejemplos a continuación, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo C_{1-q} (donde q es el límite superior del rango) definidos en la presente memoria pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos o tres, según corresponda) de átomos de carbono, de cadena ramificada. Dicho grupo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo.

El alqueno C_{2-q} , cuando se usa en la presente memoria (nuevamente cuando q es el límite superior del rango), se refiere a un grupo alquilo que contiene insaturación, es decir, al menos un doble enlace.

El cicloalquilo C_{3-q} (donde q es el límite superior del rango) se refiere a un grupo alquilo que es cíclico, por ejemplo, los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o, si hay suficientes átomos, bicíclicos. En una realización, dichos grupos cicloalquilo son monocíclicos. Dichos grupos cicloalquilo son insaturados. Los sustituyentes pueden unirse en cualquier punto del grupo cicloalquilo.

El término “halo”, cuando se usa en la presente memoria, incluye preferiblemente flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos alcoxi C_{1-q} (donde q es el límite superior del rango) se refieren al radical de la fórmula $-\text{OR}^a$, donde R^a es un grupo alquilo C_{1-q} según se define en la presente memoria.

Los grupos haloalquilo C_{1-q} (donde q es el límite superior del rango) se refieren a grupos alquilo C_{1-q} , según se define en la presente memoria, donde dicho grupo se sustituye con uno o más halógenos. El hidroxialquilo C_{1-q} (donde q es el límite superior del rango) se refiere a grupos alquilo C_{1-q} , según se define en la presente memoria, donde dicho grupo se sustituye con uno o más (p. ej., uno) grupos hidroxilo ($-\text{OH}$) (o uno o más, p. ej., uno, de los átomos de hidrógeno se reemplaza con $-\text{OH}$). Similarmente, el haloalcoxi C_{1-q} y el hidroxialcoxi C_{1-q} representan los grupos $-\text{Oalquilo C}_{1-q}$ correspondientes que se sustituyen con uno o más grupos halo, o se sustituyen con uno o más (p. ej., uno) grupos hidroxilo, respectivamente.

Los grupos heterocicloalquilo que pueden mencionarse incluyen los grupos heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos no aromáticos en los que al menos uno (p. ej., uno a cuatro) de los átomos en el sistema de anillo es distinto del carbono (es decir, un heteroátomo) y en los que el número total de átomos en el sistema de anillo está entre 3 y 20 (p. ej., entre tres y diez, p. ej., entre 3 y 8, tal como 5 a 8). Dichos grupos heterocicloalquilo también pueden estar unidos por puente. Dichos grupos heterocicloalquilo están saturados. Los grupos heterocicloalquilo C_{2-q} que pueden mencionarse incluyen 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, aziridinilo, azetidinilo, dihidropiranilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo (incluido 2,5-dihidropirrolilo), dioxolanilo (incluido 1,3-dioxolanilo), dioxanilo (incluido 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo), ditianilo (incluido 1,4-ditianilo), ditiolanilo (incluido 1,3-ditiolanilo), imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-oxabicyclo[3.2.1]octanilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo no aromático, pirazolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridilo (tales como 1,2,3,4-tetrahidropiridilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), tietanilo, tiiranilo, tiolanilo, tiomorfolinilo, tritanilo (incluido 1,3,5-tritanilo), tropanilo y similares. Los sustituyentes en los grupos heterocicloalquilo pueden, cuando sea apropiado, ubicarse en cualquier átomo del sistema de anillo, incluido un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heterocicloalquilo puede ser a través de cualquier átomo en el sistema de anillo, incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo en cualquier anillo carbocíclico fusionado que pueda estar presente como parte del sistema de anillo. Los grupos heterocicloalquilo también pueden estar en la forma oxidada de N -o S -. En una realización, los grupos heterocicloalquilo mencionados en la presente memoria son monocíclicos.

Los grupos arilo que pueden mencionarse incluyen los grupos arilo C_{6-20} , tal como los grupos arilo C_{6-12} (p. ej., C_{6-10}). Dichos grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y tener entre 6 y 12 (p. ej., 6 y 10) átomos de carbono.

del anillo, en los que al menos un anillo es aromático. Los grupos arilo C_{6-10} incluyen fenilo, naftilo y similares, tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El punto de unión de los grupos arilo puede ser a través de cualquier átomo del sistema de anillo. Por ejemplo, cuando el grupo arilo es policíclico, el punto de unión puede ser a través de un átomo, incluido un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos arilo son policíclicos (p. ej., bicíclicos o tricíclicos), se unen preferiblemente al resto de la molécula a través de un anillo aromático. Cuando los grupos arilo son policíclicos, en una realización, cada anillo es aromático. En una realización, los grupos arilo mencionados en la presente memoria son monocíclicos o bicíclicos. En otra realización, los grupos arilo mencionados en la presente memoria son monocíclicos.

El término “heteroarilo”, cuando se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomos (p. ej., uno a cuatro heteroátomos) preferiblemente seleccionados de N, O y S. Los grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen entre 5 y 20 miembros (p. ej., entre 5 y 10) y pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, siempre que al menos uno de los anillos sea aromático (formando así, por ejemplo, un grupo heteroaromático monocíclico, bicíclico o tricíclico). Cuando el grupo heteroarilo es policíclico, el punto de unión puede ser a través de cualquier átomo, incluido un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos heteroarilo son policíclicos (p. ej., bicíclicos o tricíclicos), se unen preferiblemente al resto de la molécula a través de un anillo aromático. En una realización, cuando los grupos heteroarilo son policíclicos, entonces cada anillo es aromático. Los grupos heteroarilo que pueden mencionarse incluyen 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolinilo, 1,3-dihidroisoindolilo, 1,3-dihidroisoindolilo (p. ej., 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo; es decir grupos heteroarilo que se unen a través de un anillo no aromático), o, preferiblemente, acridinilo, bencimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo (incluido 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiadiazolilo (incluido 2,1,3-benzotiadiazolilo), benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (incluido 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazinilo (incluido 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzoselenadiazolilo (incluido 2,1,3-benzoselenadiazolilo), benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolilo, naftiridinilo (incluido 1,6-naftiridinilo o, preferiblemente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (incluidos 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluidos 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahydroquinolinilo (incluidos 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo), tetrazolilo, tiadiazolilo (incluidos 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenilo, tienilo, triazolilo (incluidos 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo) y similares. Los sustituyentes en los grupos heteroarilo pueden, cuando sea apropiado, ubicarse en cualquier átomo del sistema de anillo, incluido un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser a través de cualquier átomo en el sistema de anillo, incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo en cualquier anillo carbocíclico condensado que pueda estar presente como parte del sistema de anillo. Los grupos heteroarilo también pueden estar en la forma oxidada *N*- o *S*-. Cuando los grupos heteroarilo son policíclicos en los que hay un anillo no aromático presente, entonces ese anillo no aromático puede sustituirse con uno o más grupos =O. En una realización, los grupos heteroarilo mencionados en la presente memoria pueden ser monocíclicos o bicíclicos. En otra realización, los grupos heteroarilo mencionados en la presente memoria son monocíclicos.

Los heteroátomos que pueden mencionarse incluyen fósforo, silicio, boro y, preferiblemente, oxígeno, nitrógeno y azufre.

Para evitar dudas, donde se indica en la presente memoria que un grupo puede sustituirse con uno o más sustituyentes (p. ej., seleccionados de alquilo C_{1-6}), entonces esos sustituyentes (p. ej., grupos alquilo) son independientes entre sí. Es decir, dichos grupos pueden sustituirse con el mismo sustituyente (p. ej., el mismo sustituyente alquilo) o sustituyentes (p. ej., alquilo) diferentes.

Todas las características individuales (p. ej., características preferidas) mencionadas en la presente memoria pueden tomarse de forma aislada o en combinación con cualquier otra característica (incluida la característica preferida) mencionada en la presente memoria (por lo tanto, las características preferidas pueden tomarse junto con otras características preferidas, o independientemente de ellas).

El experto en la técnica entenderá que los compuestos de la invención que son el objeto de esta invención incluyen aquellos que son estables. Es decir, los compuestos de la invención incluyen aquellos que son suficientemente robustos para resistir la separación de, p. ej., una mezcla de reacción hasta un grado de pureza útil.

Se describirán ahora diversas realizaciones de la invención, incluidas las realizaciones de los compuestos de la invención.

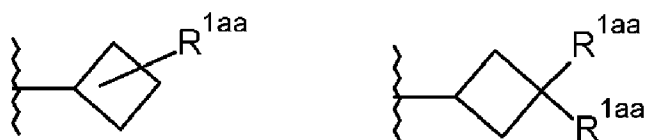
En una realización de la invención, R^2 no representa metilo o etilo no sustituido. En una realización alternativa, cuando R^2 representa alquilo C_{1-3} , entonces representa alquilo C_3 opcionalmente sustituido según se define en la presente memoria o alquilo C_{1-2} sustituido según se define en la presente memoria.

En una realización, los compuestos de la invención incluyen aquellos en los que R^1 representa: (i) cicloalquilo C_{3-6} ; (ii) arilo o heteroarilo; o (iii) heterociclilo, todos los cuales se sustituyen opcionalmente según se define en la presente memoria.

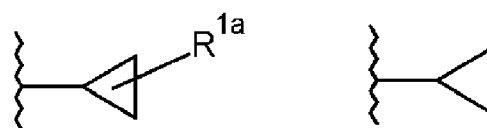
En una realización donde R^1 representa cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, entonces representa cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo) y -OH. En otra realización, R^1 representa ciclopropilo (p. ej., no sustituido) o ciclobutilo. En otra realización más, R^1 representa ciclopropilo no sustituido o ciclobutilo sustituido con -OH y metilo (p. ej., en el mismo átomo de carbono). Por lo tanto, en una realización, R^1 representa:



donde cada R^{1a} representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados de -OH y alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo). En una realización particular de este aspecto, R^1 representa cicloalquilo C_{3-6} , tal como ciclobutilo sustituido o ciclopropilo no sustituido, por ejemplo:

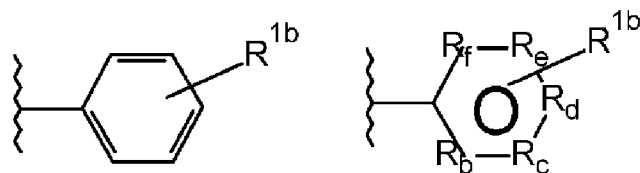


donde cada R^{1aa} representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados de los definidos por R^{1a} , y en una realización representa dos sustituyentes, metilo y -OH; o

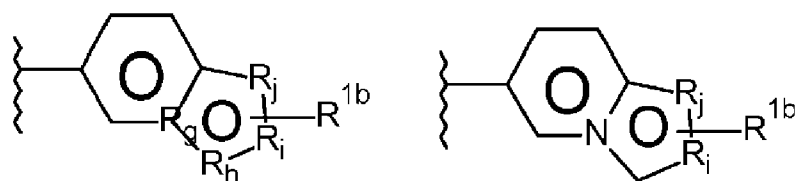


donde R^{1a} es como se ha definido anteriormente, pero donde, en una realización particular, no está presente.

En una realización donde R^1 representa arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido según se define en la presente memoria, entonces puede representar: (i) fenilo; (ii) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros; o (iii) un grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, todos los cuales se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes según se define en la presente memoria. En una realización, los grupos arilo y heteroarilo mencionados anteriormente se sustituyen opcionalmente con uno o dos (p. ej., uno) sustituyentes seleccionados de halo (p. ej., fluoro), -OH y -Oalquilo C_{1-3} . En otra realización, dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de fluoro y metoxi. En una realización, R^1 representa fenilo o un grupo heteroarilo monocíclico de 6 miembros y en otra realización puede representar un grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros (p. ej., 9 miembros). Por lo tanto, en una realización, R^1 puede representar:

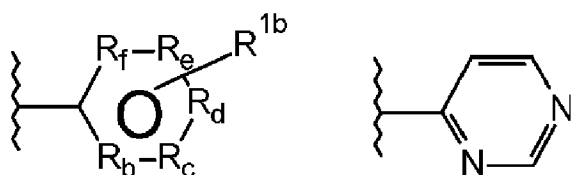


en donde R^{1b} representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados de halo, -OH y -OCH₃ (y en otra realización, dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de fluoro y metoxi), y al menos uno de R_b , R_c , R_d , R_e y R_f representa un heteroátomo de nitrógeno (y los otros representan CH). En una realización, uno o dos de R_b , R_c , R_d , R_e y R_f representa(n) un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, R_d representa nitrógeno y, opcionalmente, R_b representa nitrógeno, o R_c representa nitrógeno. En un aspecto: (i) R_b y R_d representan nitrógeno; (ii) R_d representa nitrógeno; o (iii) R_c representa nitrógeno. Por lo tanto, R^1 puede representar 3-piridilo, 4-piridilo o 4-pirimidinilo, todos los cuales se sustituyen opcionalmente según se define en la presente memoria, por ejemplo, con un sustituyente seleccionado de fluoro y metoxi (y en otra realización en este aspecto, R^1 representa 4-pirimidinilo no sustituido, 4-piridilo no sustituido, 3-piridilo no sustituido, 3-fluoro-4-piridilo o 3-metoxi-4-piridilo). En otra realización, R^1 puede representar:



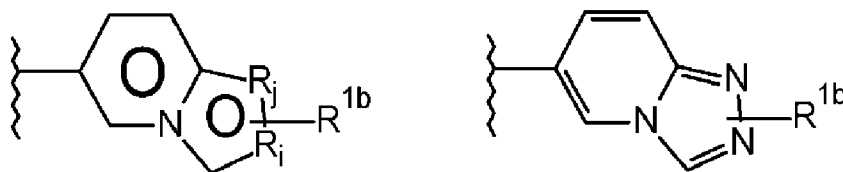
en donde R^{1b} es como se ha definido anteriormente (es decir, representa uno o dos sustituyentes opcionales como se ha definido anteriormente), cada anillo del sistema bicíclico es aromático, R_g representa un átomo de N o C y uno o dos cualesquiera de R_h , R_i y R_j (por ejemplo, uno o dos de R_i y R_j) representa N y el(la) otro(s) representa(n) C (siempre que, como entenderá el experto en la técnica, se respeten las reglas de valencia).

En una realización, R^1 representa:



en el que R_b y R_d representan un átomo de nitrógeno y, en una realización, no está presente ningún sustituyente R^{1b} .

En otra realización, R^1 representa:



en el que uno de R_i y R_j representa N y el otro representa C, o tanto R_i como R_j representan N y, en una realización, no está presente ningún sustituyente R^{1b} .

En una realización donde R^1 representa heterociclilo, opcionalmente sustituido según se define en la presente memoria, dicho grupo es, en otro aspecto, un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros que, por ejemplo, contiene al menos un heteroátomo de nitrógeno; por ejemplo, en una realización particular, en este caso, R^1 puede representar un grupo heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6} . En un aspecto de esta realización, el grupo heterociclilo de 6 miembros puede ser piperidinilo (p. ej., 3-piperidinilo) opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-4} (p. ej., ciclobutilo).

En una realización donde R^1 representa arilo, los grupos específicos que pueden mencionarse incluyen fenilo y metoxifenilo (tal como 2-metoxifenilo). En una realización donde R^1 representa heteroarilo, es preferiblemente un anillo monocíclico de 6 miembros que, por ejemplo, contiene al menos un heteroátomo de nitrógeno y, por lo tanto, forma un grupo piridilo o pirimidinilo. Los grupos específicos que R^1 puede representar incluyen 4-piridilo, 3-piridilo y 4-pirimidinilo (todos los cuales se sustituyen opcionalmente según se define en la presente memoria). En vista de la sustitución opcional mencionada en la presente memoria, dichos grupos pueden representar un 4-pirimidinilo no sustituido, 3-piridilo no sustituido, 3-fluoro-4-piridilo y 3-metoxipiridilo.

En una realización particular, R^1 representa ciclopropilo o un grupo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido según se define en la presente memoria. En un aspecto, R^1 representa un grupo heteroarilo monocíclico, por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, y donde el grupo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro y metoxi.

En una realización, R^2 representa: (i) alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido según se define en la presente memoria (p. ej., con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -Oalquilo C_{1-3} y oxo); (ii) alqueno C_{2-4} opcionalmente sustituido con -O-alquilo C_{1-3} ; (iii) -N-(alquilo C_{1-3})₂; (iv) heterociclilo. En otra realización, R^2 representa (i) alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o dos (p. ej., uno) sustituyente(s) seleccionado(s) de -OH, metoxi, etoxi y oxo; (ii) alqueno C_{2-4} opcionalmente sustituido con metoxi o etoxi; (iii) -N-(alquilo C_{1-3})₂, donde los restos alquilo no se sustituyen; (iv) un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros, por ejemplo, un grupo heterociclilo de 6 miembros (p. ej., en el que hay al menos un heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo de oxígeno, formando así, por ejemplo, un grupo morfolinilo).

En una realización en la que R^2 representa alquilo C_{1-3} , entonces representa isopropilo, etilo, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-C(H)(CH_3)-OCH_3$, $-C(H)(CH_3)-OCH_2CH_3$, $-C(O)-CH_3$, $-C(H)(OH)-CH_3$ o $-C(OH)(CH_3)-CH_3$.

En una realización en la que R^2 representa alqueno C_{2-4} , entonces representa $-C(=CH_2)-OCH_3$ o $-C(=CH_2)-OCH_2CH_3$.

En una realización en la que R^2 representa $-N$ -(alquilo $C_{1-3})_2$, entonces representa $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$.

En una realización en la que R^2 representa heterociclilo, entonces representa morfolinilo, por ejemplo, 4-morfolinilo.

En una realización, R^2 representa alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido según se define en la presente memoria (por ejemplo, puede no sustituirse o sustituirse con un sustituyente seleccionado de $-OH$ y $-O$ -alquilo C_{1-2}). En una realización, R^2 representa alquilo C_{1-3} no sustituido.

En una realización, R^3 representa (i) hidrógeno; (ii) halo (bromo, cloro, yodo, fluoro); (iii) alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, $-OH$ y $-O$ -alquilo C_{1-2} ; (iv) alqueno C_{2-4} (que, en una realización, no se sustituye); o (v) cicloalquilo C_{3-6} (que es, en una realización, cicloalquilo C_{3-4}). En otra realización, R^3 puede representar, adicional o alternativamente, (vi) $-N(H)$ -alquilo C_{1-2} o $-N$ -(alquilo $C_{1-2})_2$; o (vii) heterociclilo (p. ej., en un grupo heterociclilo de 3 a 6 miembros que contiene nitrógeno y que, en una realización, se une a través del átomo de nitrógeno).

En una realización particular, R^3 representa hidrógeno, halo (bromo, yodo, fluoro, cloro), metilo, etilo, isopropilo, isobutilo ($-CH_2C(H)(CH_3)_2$), $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(F)(H)CH_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-C(H)=CH_2$, ciclopropilo, ciclobutilo. En otra realización, los grupos R^3 adicionales o alternativos que pueden mencionarse incluyen $-N(H)CH_3$, $-N(CH_3)_2$ y azetidino (unido a través del átomo de nitrógeno).

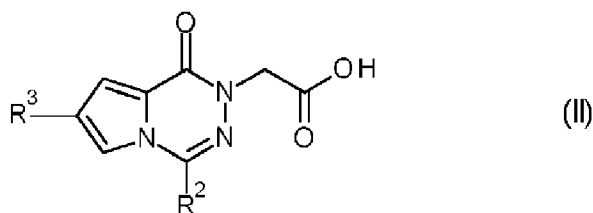
Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron según las normas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service (CAS) usando el software de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Nombre del producto versión 10.01; compilación 15494, 1 de diciembre de 2006) o según las normas de nomenclatura acordadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, por sus siglas en inglés) usando el software de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Nombre del producto versión 10.01.0.14105, octubre de 2006). En el caso de formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica representada de la estructura. La otra forma tautomérica no representada también se incluye dentro del alcance de la presente invención.

Preparación de los compuestos

En un aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de la invención, donde se hace referencia a compuestos de fórmula (I) según se define en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante:

(i) la reacción de un compuesto de fórmula (II),



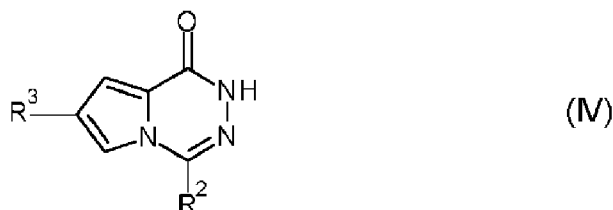
o un derivado del mismo (p. ej., una sal), en donde R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III),



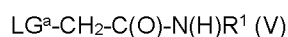
o un derivado del mismo, en donde R^1 es como se ha definido anteriormente, en condiciones de reacción de formación de amida (también denominada amidación), por ejemplo, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (p. ej., hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-óxido)il)- N,N,N',N' -tetrametiluronio), 1,1'-carbonildiimidazol, N,N' -diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (o clorhidrato del mismo), carbonato de N,N' -disuccinimidilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (es decir, hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)- N,N,N',N' -tetrametiluronio), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, tetrafluorcarbonato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, 1-ciclohexilcarbodiimida-3-propiloximetilpoliestireno, tetrafluorborato de O- benzotriazol-1-il- N,N,N',N' -tetrametiluronio), opcionalmente en

presencia de una base adecuada (p. ej., hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, hidróxido de sodio, terc-butóxido de potasio y/o diisopropilamida de litio (o variantes de los mismos) y un disolvente apropiado (p. ej., tetrahidrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, dioxano o trietilamina). Dichas reacciones se pueden realizar en presencia de un aditivo adicional tal como el hidrato de 1-hidroxibenzotriazol. Alternativamente, el grupo ácido carboxílico se puede convertir en condiciones estándar en el correspondiente cloruro de acilo (p. ej., en presencia de SOCl_2 o cloruro de oxalilo), donde el cloruro de acilo se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (II), por ejemplo, en condiciones similares a las mencionadas anteriormente;

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (IV),



en donde R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (V),



en donde LG^a representa un grupo saliente adecuado (p. ej., halo, tal como cloro) y R^1 es según se define en la presente memoria, en condiciones de reacción adecuadas, p. ej., en presencia de una base apropiada, p. ej., Cs_2CO_3 o LiHMDS , o similares, o en condiciones de reacción de alquilación alternativas;

(iii) la transformación (tales etapas de transformación también pueden tener lugar en productos intermedios) de un determinado compuesto de fórmula (I) en otro, por ejemplo:

- para los compuestos de fórmula (I) en los que R^3 representa $\text{-N(H)alquilo C}_{1-6}$ o $\text{-N(alquilo C}_{1-6})_2$, la reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (I) en el que R^3 representa halo, con una amina adecuada $\text{H}_2\text{N alquilo C}_{1-6}$ o $\text{HN(alquilo C}_{1-6})_2$, en una reacción de aminación en condiciones apropiadas, p. ej., usando, condiciones de acoplamiento estándar, en presencia de un catalizador, p. ej., CuI , un ligando, p. ej., D/L-prolina , y una base, p. ej., K_2CO_3 ; se pueden realizar transformaciones similares en compuestos en los que R^2 representa halo, y se desea una amina (o un grupo heterocíclico unido a través de un átomo de nitrógeno) en R^2 ;

- para los compuestos de fórmula (I) que contienen un alqueno, la reducción a un compuesto correspondiente de fórmula (I) que contiene un alcano, en condiciones de reducción, p. ej., con hidrógeno en presencia de

un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono, en un disolvente inerte a la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de etilo o metanol;

- el acoplamiento para convertir un grupo halo en, p. ej., un grupo alquilo, alquenilo o arilo/heteroarilo, por ejemplo, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, p. ej., donde el reactivo comprende el grupo alquilo, alquenilo o arilo/heteroarilo apropiado unido a un grupo adecuado tal como -B(OH)_2 , $\text{-B(OR}^{\text{wx}}\text{)}_2$, zincatos (p. ej., que incluyen $\text{-Zn(R}^{\text{wx}}\text{)}_2$,

$\text{-ZnBrR}^{\text{wx}}$ o $\text{-Sn(R}^{\text{wx}}\text{)}_3$, en el que cada R^{wx} representa independientemente un grupo alquilo C_{1-6} , o, en el caso de $\text{-B(OR}^{\text{wx}}\text{)}_2$, los respectivos grupos R^{wx} pueden unirse entre sí para formar un grupo cíclico de 4 a 6 miembros (tal como un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo), formando de este modo, p. ej., un grupo éster de boronato de pinacolato. La reacción se puede realizar en presencia de un sistema catalizador adecuado, p. ej., un metal (o una sal o complejo del mismo) tal como Pd , CuI , Pd/C , PdCl_2 , Pd(OAc)_2 , $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$ (es decir, tetraquitrifenilfosfina de paladio), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y/o NiCl_2 (los catalizadores preferidos incluyen RuPhos Pd G3 , XPhos Pd y $\text{bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0)}$) y, opcionalmente, un ligando tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DCM , $t\text{-Bu}_3\text{P}$, $(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}$, Ph_3P , AsPh_3 , P(o-Tol)_3 , 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 2,2'-bis(di-terc-butilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, xantfos o una mezcla de los mismos, junto con una base adecuada, tal como Na_2CO_3 , K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , NaOH , KOH , K_2CO_3 , CsF , Et_3N , $(i\text{-Pr)}_2\text{NEt}$, $t\text{-BuONa}$ o $t\text{-BuOK}$ (o mezclas de los mismos; las bases preferidas incluyen Na_2CO_3 y K_2CO_3) en un disolvente adecuado tal como dioxano, tolueno, etanol, dimetilformamida, dimetoxietano, dimetiléter de etilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos (los disolventes preferidos incluyen dimetilformamida y dimetoxietano);

- la reducción de una cetona a un alcohol, en presencia de condiciones reductoras adecuadas, p. ej., NaBH_4 o similares;

- la conversión de $-C(CH_2)-OCH_2CH_3$ en $-C(O)CH_3$, mediante la reacción en presencia de HCl, p. ej., también en un disolvente adecuado tal como THF;

5 - la conversión de un resto $-C(O)$ alquilo en un resto $-C(OH)(alquil)(alquil)$ mediante la reacción de un reactivo de Grignard apropiado, p. ej., $alquilMgBr$;

- la transformación de un resto alqueno $=CH_2$ en un resto carbonilo $=O$, por ejemplo, en presencia de Ad-mix-Alfa y metanosulfonamida;

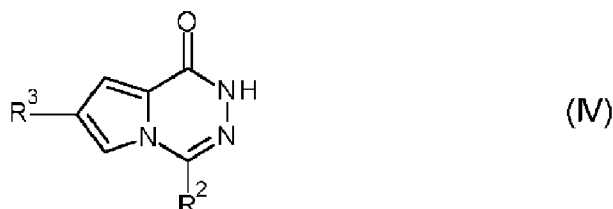
10

- la transformación de una cetona en un resto alcohol $-OH$;

- la alquilación de un resto $-OH$ (a $-O$ -alquilo), en condiciones de reacción apropiadas.

15 El compuesto de fórmula (II) se puede preparar mediante hidrólisis del correspondiente éster de ácido carboxílico (por ejemplo, en condiciones de hidrólisis estándar, p. ej., hidrólisis básica en presencia de un hidróxido de metal alcalino [tal como hidróxido de litio]), que a su vez se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV),

20



25

en donde R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (VI),

30



en donde R^{aa} representa alquilo C_{1-6} (p. ej., etilo) y LG representa un grupo saliente adecuado, tal como halo (p. ej., cloro), por ejemplo, en condiciones de reacción y usando un reactivo tal como los descritos en la presente memoria.

35 Por lo tanto, generalmente, los compuestos de la invención se pueden preparar remitiéndose a los procedimientos anteriores. Sin embargo, en aras de la versatilidad, a continuación se proporcionan esquemas adicionales para proporcionar productos intermedios y compuestos finales de la invención. Se proporcionan detalles adicionales en los esquemas siguientes (así como en los detalles específicos del experimento que se describe a continuación en la memoria).

40

A este respecto, el esquema 1 describe una síntesis típica:

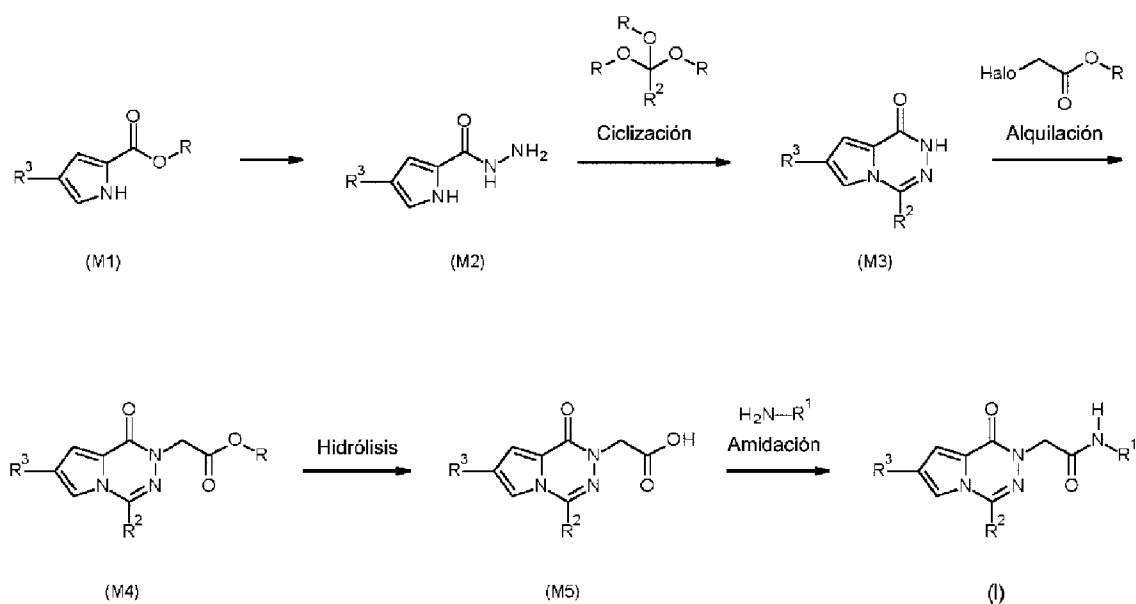
45

50

55

60

65

Esquema 1

Los compuestos de la invención, como se describe en la presente memoria, se pueden preparar mediante una secuencia de reacción mostrada en el esquema 1 (anterior), donde un pirrol (M1) adecuadamente sustituido, en donde R es alquilo C_{1-4} (y R_3 es según se define en la presente memoria), se hace reaccionar con hidrazina para dar hidrazida (M2), que a continuación se cicla mediante la reacción con un ortoéster apropiado, en donde R es alquilo C_{1-4} (y R_2 es según se define en la presente memoria), en presencia de un ácido de Lewis, p. ej., isopropóxido de aluminio, con la triazinona (M3) (también denominado en la presente memoria compuesto de fórmula (IV)), que a continuación se alquila con un haloacetato de alquilo apropiado, en donde R es alquilo C_{1-4} , en presencia de una base, p. ej., K_2CO_3 , un catalizador nucleófilo, p. ej., KI y un éter corona, p. ej., 18-corona-6, para proporcionar el éster (M4) que típicamente se escinde, p. ej., en condiciones básicas, p. ej., LiOH acuoso en THF o NaOH en MeOH para producir el producto intermedio (M5) ácido (también denominado en la presente memoria compuesto de fórmula (II)), seguido de amidación con $\text{R}^1\text{-NH}_2$ (en donde si R^1 tiene un grupo funcional tal como OH, NH_2 , CO_2H , dicho grupo está opcionalmente protegido) usando condiciones de acoplamiento estándar, p. ej., HATU y una base, p. ej., base de Hünig, opcionalmente seguida de un paso de desprotección adicional para proporcionar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

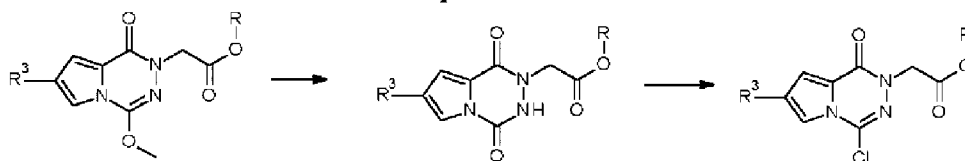
También se pueden realizar modificaciones y transformaciones en los productos intermedios y, a este respecto, los procesos descritos anteriormente también se pueden aplicar a los productos intermedios, como se representa, por ejemplo, en el siguiente esquema 2:

Esquema 2

Por ejemplo, según el esquema 2 anterior, la triazinona (M3) en donde R^3 es alquilo C_{1-4} , según se define en la presente memoria, se puede preparar mediante una reacción de una halo-triazinona (M6) (es decir, donde R^3 es halo) con un zincato, p. ej., dietilzinc, usando condiciones de acoplamiento cruzado estándar de Negishi, en presencia de un catalizador, p. ej., XPhos Pd G3, y una base, p. ej., K_2CO_3 , para proporcionar la alquil-triazinona (M3).

Además, las siguientes transformaciones, que se representan en el esquema 3 a continuación, muestran versatilidad al permitir también la introducción de otros sustituyentes en la posición de R^2 de dichos productos intermedios (así como para los compuestos finales):

Esquema 3



En el esquema 3 (donde R representa alquilo C₁₋₆, y R³ es, según se define en la presente memoria, p. ej., un grupo alquilo, tal como isopropilo), el resto metoxi se convierte en un grupo carbonilo mediante la reacción con yoduro de sodio y cloruro de trimetilsililo, a continuación el grupo carbonilo se convierte en un grupo cloro mediante la reacción con un reactivo de cloración tal como POCl₃; dicho intermedio es entonces muy versátil, ya que el resto cloro puede reemplazarse en una variedad de reacciones de acoplamiento, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente con respecto a las transformaciones de compuesto final, p. ej., el acoplamiento con una amina o con un grupo alquilo/alqueno, etc.

Ciertos compuestos intermedios pueden estar disponibles comercialmente, pueden conocerse en la bibliografía o pueden obtenerse por analogía con los procesos descritos en la presente memoria, o mediante procedimientos de síntesis convencionales, según técnicas estándar, a partir de materiales de partida disponibles usando reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ciertos sustituyentes en los compuestos finales de la invención o los productos intermedios relevantes pueden modificarse una o más veces, después o durante los procesos descritos anteriormente, mediante métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de dichos métodos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones, eterificaciones, halogenaciones, nitraciones o acoplamientos.

Los compuestos de la invención pueden aislarse de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales (p. ej., recristalizaciones, cuando sea posible en condiciones estándar).

Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procesos descritos anteriormente y los descritos a continuación, puede ser necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores.

La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación (y la necesidad puede determinarla fácilmente un experto en la técnica). Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz), 9-fluorenil-metilenoxicarbonilo (Fmoc) y 2,4,4-trimetilpentan-2-ilo (que se pueden desproteger mediante reacción en presencia de un ácido, p. ej., HCl en agua/alcohol (p. ej., MeOH)) o similares. El experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de una protección de este tipo. Por ejemplo, el resto éster de -C(O)O-terc-butilo puede servir como grupo protector para un resto -C(O)OH y, por lo tanto, el primero se puede convertir en el segundo, por ejemplo, mediante reacción en presencia de un ácido suave (p. ej., TFA o similares).

La protección y desprotección de los grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una reacción en los esquemas mencionados anteriormente.

Los grupos protectores se pueden eliminar según técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica y como se describe a continuación en la memoria. Por ejemplo, los compuestos y los productos intermedios protegidos descritos en la presente memoria pueden convertirse químicamente en compuestos desprotegidos usando técnicas de desprotección estándar.

El tipo de química implicada determinará la necesidad y el tipo de grupos protectores, así como la secuencia para lograr la síntesis.

El uso de grupos protectores se describe detalladamente en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3era edición, T.W. Greene y P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de la invención, preparados según los procesos descritos anteriormente, se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención que se obtienen en forma racémica pueden convertirse en las correspondientes formas de sal diaestereoméricas mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diaestereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de esta mediante el uso de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la invención implica el uso de cromatografía líquida de fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivar de las formas

estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

5

Farmacología

Existe evidencia de un papel de la IL-1 y la IL-18 inducidas por la NLRP3 en las respuestas inflamatorias que se producen en relación con, o como resultado de, una multitud de trastornos diferentes (Menu y col., *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, 166, 1-15; Strowig y col., *Nature*, 2012, 481, 278-286). Se ha descubierto que las mutaciones de la NLRP3 son responsables de un conjunto de enfermedades autoinflamatorias raras conocidas como CAPS (Ozaki y col., *J. Inflammation Research*, 2015, 8, 15-27; Schroder y col., *Cell*, 2010, 140: 821-832; Menu y col., *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, 166, 1-15). Las CAPS son enfermedades hereditarias caracterizadas por fiebre e inflamación recurrentes y que comprenden tres trastornos autoinflamatorios que forman un continuo clínico. Estas enfermedades, en orden de gravedad creciente, son el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS, por sus siglas en inglés), el síndrome de Muckle-Wells (MWS, por sus siglas en inglés) y el síndrome articular neurológico cutáneo infantil crónico (CINCA, por sus siglas en inglés; también se denomina enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal, NOMID, por sus siglas en inglés), y se ha demostrado que todas son el resultado de mutaciones con ganancia de función en el gen de NLRP3, lo que conduce a un aumento de la secreción de la IL-1 beta. La NLRP3 también se ha visto implicada en varias enfermedades autoinflamatorias, que incluyen la artritis piógena, el pioderma gangrenoso y el acné (PAPA, por sus siglas en inglés), el síndrome de Sweet, la osteomielitis no bacteriana crónica (ONC) y el acné vulgar (Cook y col., *Eur. J. Immunol.*, 2010, 40, 595-653).

Se ha demostrado que la NLRP3 está implicada en varias enfermedades autoinmunitarias, que incluyen, en particular, la esclerosis múltiple, la diabetes tipo 1 (T1D), la psoriasis, la artritis reumatoide (AR), la enfermedad de Behcet, el síndrome de Schnitzler, el síndrome de activación de macrófagos (Braddock y col., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2004, 3, 1-10; Hill y col., *Immunology*, 2013, 139, 11-18; Coll y col., *Nat. Med.* 2015, 21(3), 248-55; Scott y col., *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016, 34(1), 88-93), el lupus eritematoso sistémico y sus complicaciones, tales como la nefritis lúpica (Lu y col., *J. Immunol.*, 2017, 198(3), 1119-29) y la esclerosis sistémica (Artlett y col., *Arthritis Rheum.* 2011, 63(11), 3563-74). También se ha demostrado que la NLRP3 desempeña un papel en varias enfermedades pulmonares, que incluyen el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), el asma (incluido el asma resistente a los esteroides), la asbestosis y la silicosis (De Nardo y col., *Am. J. Pathol.*, 2014, 184: 42-54; Kim y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017, 196(3), 283-97). También se ha sugerido que la NLRP3 desempeña un papel en varias afecciones del sistema nervioso central, que incluyen la esclerosis múltiple (EM), la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia, la enfermedad de Huntington, la malaria cerebral y las lesiones cerebrales causadas por la meningitis neumocócica (Walsh y col., *Nature Reviews*, 2014, 15, 84-97); y Dempsey y col., *Brain. Behav. Immun.* 2017, 61, 306-16), el aneurisma intracraneal (Zhang y col., *J. Stroke and Cerebrovascular Dis.*, 2015, 24, 5, 972-9) y la lesión cerebral traumática (Ismael y col., *J. Neurotrauma.*, 2018, 35(11), 1294-1303). También se ha demostrado que la actividad de la NLRP3 está implicada en diversas enfermedades metabólicas, que incluyen la diabetes tipo 2 (T2D) y sus complicaciones específicas de los órganos, la aterosclerosis, la obesidad, la gota, la pseudogota y el síndrome metabólico (Wen y col., *Nature Immunology*, 2012, 13, 352-357); Duewell y col., *Nature*, 2010, 464, 1357-1361; Strowig y col., *Nature*, 2014, 481, 278-286) y la esteatohepatitis no alcohólica (Mridha y col., *J. Hepatol.* 2017, 66(5), 1037-46). También se ha sugerido el papel de la NLRP3 a través de la IL-1 beta en la aterosclerosis, el infarto de miocardio (van Hout y col., *Eur. Heart J.* 2017, 38(11), 828-36), la insuficiencia cardíaca (Sano y col., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 71(8), 875-66), el aneurisma aórtico y la disección (Wu y col., *Arterioscler. Tromb. Vase. Biol.*, 2017, 37(4), 694-706) y otros eventos cardiovasculares (Ridker y col., *N. Engl. J. Med.*, 2017, 377(12), 1119-31).

Otras enfermedades en las que se ha demostrado que la NLRP3 está implicada incluyen: enfermedades oculares tales como la degeneración macular relacionada con la edad tanto húmeda como seca (Doyle y col., *Nature Medicine*, 2012, 18, 791-798); Tarallo y col., *Cell* 2012, 149(4), 847-59), la retinopatía diabética (Loukovaara y col., *Acta Ophthalmol.*, 2017, 95(8), 803-8), la uveítis no infecciosa y el daño del nervio óptico (Puyang y col., *Sci. Rep.* 2016, 6, 20998); enfermedades hepáticas, que incluyen la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la hepatitis alcohólica aguda (Henao-Meija y col., *Nature*, 2012, 482, 179-185); reacciones inflamatorias en los pulmones y la piel (Primiano y col., *J. Immunol.* 2016, 197(6), 2421-33), que incluyen la hipersensibilidad de contacto (tal como el penfigoide buloso) (Fang y col., *J. Dermatol. Sci.* 2016, 83(2), 116-23)), la dermatitis atópica (Niebuhr y col., *Allergy*, 2014, 69(8), 1058-67), la hidradenitis supurativa (Alikhan y col., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 60(4), 539-61) y la sarcoidosis (Jager y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, 191, A5816); reacciones inflamatorias en las articulaciones (Braddock y col., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2004, 3, 1-10); esclerosis lateral amiotrófica (Gugliandolo y col., *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, 19(7), E1992); fibrosis quística (Iannitti y col., *Nat. Commun.*, 2016, 7, 10791); accidente cerebrovascular (Walsh y col., *Nature Reviews*, 2014, 15, 84-97); enfermedad renal crónica (Granata y col., *PLoS One* 2015, 10(3), e0122272); y enfermedades inflamatorias del intestino, que incluyen la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (Braddock y col., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2004, 3, 1-10; Neudecker y col., *J. Exp. Med.* 2017, 214(6), 1737-52; Lazaridis y col., *Dig. Dis. Sci.* 2017, 62(9), 2348-56). Se ha descubierto que el inflamasoma NLRP3 se activa en respuesta al estrés oxidativo. También se ha demostrado que la NLRP3 está involucrada en la hiperalgesia inflamatoria (Dolunay y col., *Inflammation*, 2017, 40, 366-86).

65

Se ha demostrado que la activación del inflamasoma NLRP3 potencia algunas infecciones patógenas como la influenza y la leishmaniasis (Tate y col., *Sci Rep.*, 2016, 10(6), 27912-20; Novias y col., *PLOS Pathogens* 2017, 13(2), e1006196).

La NLRP3 también se ha visto implicada en la patogénesis de muchos cánceres (Menu y col., *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, 166, 1-15). Por ejemplo, varios estudios anteriores han sugerido el papel de la IL-1 beta en la invasividad, el crecimiento y la metástasis del cáncer, y se ha demostrado que la inhibición de la IL-1 beta con canakinumab reduce la incidencia del cáncer de pulmón y la mortalidad total por cáncer en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Ridker y col., *Lancet.*, 2017, 390(10105), 1833-42). También se ha demostrado que la inhibición del inflamasoma NLRP3 o IL-1 beta inhibe la proliferación y migración de las células de cáncer de pulmón in vitro (Wang y col., *Onco/Rep.*, 2016, 35(4), 2053-64). Se ha sugerido el papel del inflamasoma NLRP3 en los síndromes mielodisplásicos, la mielofibrosis y otras neoplasias mieloproliferativas y la leucemia mieloide aguda (LMA) (Basiorka y col., *Blood*, 2016, 128 (25), 2960-75.) y también en la carcinogénesis de varios otros tipos de cáncer, que incluyen el glioma (Li y col., *Am. J. Cancer Res.* 2015, 5(1), 442-9), tumores inducidos por inflamación (Allen y col., *J. Exp. Med.* 2010, 207(5), 1045-56; Hu y col., *PNAS.*, 2010, 107(50), 21635-40), mieloma múltiple (Li y col., *Hematology*, 2016 21(3), 144-51) y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (Huang y col., *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2017, 36(1), 116). También se ha demostrado que la activación del inflamasoma NLRP3 media en la quimiorresistencia de las células tumorales al 5-fluorouracilo (Feng y col., *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2017, 36(1), 81) y la activación del inflamasoma NLRP3 en el nervio periférico contribuye al dolor neuropático inducido por la quimioterapia (Jia y col., *Mol. Pain.*, 2017, 13, 1-11). También se ha demostrado que la NLRP3 es necesaria para el control eficiente de virus, bacterias y hongos.

La activación de la NLRP3 conduce a la piroptosis celular y esta característica desempeña un papel importante en la manifestación de la enfermedad clínica (Yan-gang y col., *Cell Death and Disease*, 2017, 8(2), 2579; Alexander y col., *Hepatology*, 2014, 59(3), 898-910; Baldwin y col., *J. Med. Chem.*, 2016, 59(5), 1691-1710; Ozaki y col., *J. Inflammation Research*, 2015, 8, 15-27; Zhen y col., *Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2014, 1(2), 60-65; Mattia y col., *J. Med. Chem.*, 2014, 57(24), 10366-82; Satoh y col., *Cell Death and Disease*, 2013, 4, 644). Por lo tanto, se prevé que los inhibidores de la NLRP3 bloqueen la piroptosis, así como la liberación de citoquinas proinflamatorias (p. ej., la IL-1 beta) de la célula.

Por lo tanto, los compuestos de la invención (y, cuando proceda, sin las condiciones), como se describe en la presente memoria (p. ej., en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, incluidos los ejemplos, y/o en cualquiera de las formas descritas en la presente memoria, p. ej., en una forma de sal o en forma libre, etc.) presentan propiedades farmacológicas valiosas, p. ej., propiedades inhibitorias de la NLRP3 en la trayectoria del inflamasoma NLRP3, p. ej., como se indica en las pruebas in vitro proporcionadas en la presente memoria y, por lo tanto, son adecuados para terapia o para uso como productos químicos de investigación, p. ej., como sondas químicas. Los compuestos de la invención (y, cuando proceda, sin las condiciones) pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: enfermedades/trastornos relacionados con el inflamasoma, enfermedades inmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, de enfermedades, trastornos o afecciones en las que la señalización de la NLRP3 contribuye al proceso patológico y/o a los síntomas y/o a la progresión, y que pueden responder a la inhibición de la NLRP3 y que pueden tratarse o prevenirse, según cualquiera de los métodos/usos descritos en la presente memoria, p. ej., mediante el uso o la administración de un compuesto de la invención y, por lo tanto, en una realización; tales indicaciones pueden incluir:

I. inflamación, incluida la inflamación que se produce como resultado de un trastorno inflamatorio, p. ej., una enfermedad autoinflamatoria, la inflamación que se produce como síntoma de un trastorno no inflamatorio, la inflamación que se produce como resultado de una infección o la inflamación secundaria a un traumatismo, lesión o autoinmunidad. Los ejemplos de inflamación que se pueden tratar o prevenir incluyen las respuestas inflamatorias que se producen en relación con, o como resultado de:

a. una afección cutánea tal como hipersensibilidad de contacto, penfigoide ampolloso, quemaduras solares, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis seborreica, liquen plano, esclerodermia, pénfigo, epidermólisis ampollosa, urticaria, eritemas o alopecia;

b. una afección articular tal como artrosis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, policondritis recidivante, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, artropatía inducida por cristales (p. ej., pseudogota, gota) o una espondiloartropatía seronegativa (p. ej., espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o enfermedad de Reiter);

c. una afección muscular tal como polimiositis o miastenia grave;

d. una afección del tracto gastrointestinal, tal como enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), úlcera gástrica, enfermedad celíaca, proctitis, pancreatitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, síndrome antifosfolípido o una alergia relacionada con los alimentos que puede tener efectos fuera del intestino (p. ej., migraña, rinitis o eczema);

- e. una afección del sistema respiratorio, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma (incluido el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por polvo y, particularmente, el asma crónica o inveterada, tal como el asma tardía y la hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquitis, rinitis (incluidas rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atrófica, rinitis crónica, rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis pum lenta, rinitis seca, rinitis medicamentosa, rinitis membranosa, rinitis estacional, p. ej., fiebre del heno y rinitis vasomotora), sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sarcoidosis, pulmón de granjero, silicosis, asbestosis, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, neumonitis por hipersensibilidad o neumonía intersticial idiopática;
- f. una afección vascular tal como aterosclerosis, enfermedad de Behcet, vasculitis o granulomatosis de Wegener;
- g. una afección inmunitaria, p. ej., afección autoinmunitaria, tal como lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, tiroiditis de Hashimoto, diabetes de tipo I, púrpura trombocitopénica idiopática o enfermedad de Graves;
- h. una afección ocular tal como uveítis, conjuntivitis alérgica o conjuntivitis primaveral;
- i. una afección nerviosa tal como esclerosis múltiple o encefalomiелitis;
- j. una infección o afección relacionada con una infección, tal como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), infección bacteriana aguda o crónica, infección parasitaria aguda o crónica, infección viral aguda o crónica, infección fúngica aguda o crónica, meningitis, hepatitis (A, B o C u otra hepatitis viral), peritonitis, neumonía, epiglotitis, malaria, dengue hemorrágico, leishmaniasis, miositis estreptocócica, tuberculosis por micobacterias, mycobacterium avium intracellulare, neumonía por Pneumocystis carinii, orquitis/epididimitis, legionella, enfermedad de Lyme, influenza A, virus de Epstein-Barr, encefalitis viral/meningitis aséptica o enfermedad inflamatoria pélvica;
- k. una afección renal tal como glomerulonefritis proliferativa mesangial, síndrome nefrótico, nefritis, nefritis glomerular, insuficiencia renal aguda, uremia o síndrome nefrítico;
- l. una afección linfática tal como enfermedad de Castleman;
- m. una afección del sistema inmunitario o que lo afecte, tal como síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, linfocitosis hemofagocítica familiar o enfermedad de injerto contra hospedador;
- n. una afección hepática tal como hepatitis crónica activa, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hepatitis inducida por alcohol, enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), enfermedad del hígado graso alcohólico (AHGA), esteatohepatitis alcohólica (EHA) o cirrosis biliar primaria;
- o. un cáncer, incluidos los cánceres que se enumeran a continuación en la presente memoria;
- p. una quemadura, herida, traumatismo, hemorragia o accidente cerebrovascular;
- q. exposición a la radiación;
- r. obesidad; y/o
- s. dolor tal como hiperalgesia inflamatoria;
- II. Enfermedad inflamatoria, incluida la inflamación que se produce como resultado de un trastorno inflamatorio, p. ej., una enfermedad autoinflamatoria, tal como los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés), el síndrome de Muckle-Wells (MWS, por sus siglas en inglés), el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS, por sus siglas en inglés), la fiebre mediterránea familiar (FMF), la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID, por sus siglas en inglés), el síndrome de Majeed, la artritis piógena, el pioderma gangrenoso y el síndrome de acné (PAPA, por sus siglas en inglés), la enfermedad de Still de inicio en la edad adulta (AOSD, por sus siglas en inglés), la haploinsuficiencia de A20 (HA20), la artritis granulomatosa pediátrica (PGA, por sus siglas en inglés), la deficiencia de anticuerpos y la desregulación inmunitaria asociadas a PLCG2 (PLAID), la deficiencia de anticuerpos y la desregulación inmunitaria asociadas al PLCG2 (APLAID) o la anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de células B, fiebres periódicas y retraso en el desarrollo (SIFD);
- III. Enfermedades inmunitarias, p. ej., enfermedades autoinmunitarias, tales como encefalitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF), síndrome de la antisintetasa, anemia aplásica, adrenalitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, insuficiencia poliglandular autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes de tipo 1 (T1D), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, que incluye lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple (EM), que incluye esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP), esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS) y esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR),

miastenia grave, síndrome opsoclon-mioclono (OMS, por sus siglas en inglés), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, anemia perniciosa, poliartritis, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil o enfermedad de Still, artritis gotosa refractaria, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, un trastorno sistémico del tejido conectivo, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, granulomatosis de Wegener, alopecia universalis, enfermedad de Belief, enfermedad de Chagas, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa (HS), cistitis intersticial, neuromiotonía, psoriasis, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, síndrome de Schnitzler, síndrome de activación de macrófagos, síndrome de Blau, arteritis de células gigantes, vitíligo o vulvodinia;

IV. Cáncer, incluido el cáncer de pulmón, el carcinoma de células renales, el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), la histiocitosis de células de Langerhans (HCL), las neoplasias mieloproliferativas (NMP), el cáncer de páncreas, el cáncer gástrico, el síndrome mielodisplásico (MOS, por sus siglas en inglés), la leucemia, incluida la leucemia linfocítica aguda (LLA) y la leucemia mieloide aguda (LMA), la leucemia promielocítica (LPM), cáncer suprarrenal, cáncer anal, carcinoma de células basales y de células escamosas de la piel, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, tumores del cerebro y la médula espinal, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMC), cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, tumores de la familia de Ewing, cáncer de ojo, cáncer de vesícula biliar, tumores carcinoides gastrointestinales, tumor del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe y de hipofaringe, cáncer de hígado, tumor carcinoide de pulmón, linfoma incluido el linfoma cutáneo de células T, mesotelioma maligno, cáncer de piel tipo melanoma, cáncer de piel de células de Merkel, mieloma múltiple, cáncer de la cavidad nasal y de los senos paranasales, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cavidad oral y orofaringe, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, tumores pituitarios, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, incluido el cáncer de tiroides anaplásico, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom, y tumor de Wilms;

V. Infecciones que incluyen infecciones virales (p. ej., las causadas por el virus de la influenza, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los alfavirus [tales como el Chikungunya y el virus del río Ross], los flavivirus [tales como el virus del dengue y el virus del Zika], los virus del herpes [tales como el virus de Epstein Barr, el citomegalovirus, el virus de la varicela-zoster y el virus del KSHV], poxvirus [tales como el virus vaccinia [virus vaccinia modificaco de Ankara] y virus del mixoma], adenovirus [tales como el adenovirus 5], virus del papiloma o SARS-CoV-2), infecciones bacterianas (p. ej., de *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Hemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Shigella dysenteriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Rickettsia rickettsii*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Borrelia burgdorferi* o *Yersinia pestis*), infecciones fúngicas (p. ej., de especies de *Candida* o *Aspergillus*), infecciones por protozoos (p. ej., de *Plasmodium*, *Babesia*, *Giardia*, *Entamoeba*, *Leishmania* o tripanosomas), infecciones por helmintos (p. ej., de esquistosomas, lombrices intestinales, tenias o trematodos) e infecciones por priones;

VI. Enfermedades del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la demencia, la enfermedad de las neuronas motoras, la enfermedad de Huntington, la malaria cerebral, la lesión cerebral por meningitis neumocócica, los aneurismas intracraneales, la lesión cerebral traumática, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica;

VII. Enfermedades metabólicas tales como la diabetes de tipo 2 (T2D), la aterosclerosis, la obesidad, la gota y la seudogota;

VIII. Enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, isquemia, lesión por reperfusión, incluida la lesión por reperfusión isquémica después de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, incluido el accidente cerebrovascular isquémico, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, incluido el infarto de miocardio recurrente, insuficiencia cardíaca, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, embolia, aneurismas, incluido el aneurisma aórtico abdominal, reducción del riesgo cardiovascular (CVR, por sus siglas en inglés), y pericarditis, incluido el síndrome de Dressler;

IX. Enfermedades respiratorias, incluido el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma tal como el asma alérgico y el asma resistente a los esteroides, asbestosis, silicosis, inflamación inducida por nanopartículas, fibrosis quística y fibrosis pulmonar idiopática;

X. Enfermedades hepáticas, incluidas la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), incluidas las etapas F3 y F4 de fibrosis avanzada, la enfermedad del hígado graso alcohólico (EHGA) y la esteatohepatitis alcohólica (EHA);

5 XI. Enfermedades renales, incluidas la enfermedad renal aguda, la hiperoxaluria, la enfermedad renal crónica, la nefropatía por oxalato, la nefrocalcinosis, la glomerulonefritis y la nefropatía diabética;

10 XII. Enfermedades oculares, incluidas las del epitelio ocular, la degeneración macular relacionada con la edad (AMO) (seca y húmeda), la uveítis, la infección corneal, la retinopatía diabética, el daño del nervio óptico, el ojo seco y el glaucoma;

15 XIII. Enfermedades de la piel, incluida la dermatitis tales como la dermatitis de contacto y la dermatitis atópica, la hipersensibilidad de contacto, las quemaduras solares, las lesiones cutáneas, la hidradenitis supurativa (HS), otras enfermedades cutáneas que causan quistes y el acné conglobata;

XIV. Afecciones linfáticas tales como la linfangitis y la enfermedad de Castleman;

XV. Trastornos psicológicos tales como la depresión y el estrés psicológico;

20 XVI. Enfermedad de injerto contra hospedador;

XVII. Enfermedades de los huesos, incluidas la osteoporosis y la osteopetrosis;

25 XVIII. Enfermedad de la sangre, incluida la enfermedad de células falciformes;

XIX. Alodinia, incluida la alodinia mecánica; y

30 XX. Cualquier enfermedad en la que se haya determinado que un individuo es portador de una mutación germinal o somática no silente en la NLRP3.

Más específicamente, los compuestos de la invención (sin las condiciones) pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: enfermedades/trastornos relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes febriles autoinflamatorios (p. ej., síndrome periódico asociado a la criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (p. ej., enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos inflamatorios relacionados con la artritis (p. ej., gota, pseudogota [condrocalcinosis], osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, p. ej., aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (p. ej., hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes de tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas [p. ej., nefropatía o retinopatía], nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (p. ej., esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (p. ej., reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes de tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas [p. ej., enfermedad arterial periférica (EAP), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (p. ej., hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (p. ej., cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (MOS), mielofibrosis). En particular, síndromes febriles autoinflamatorios (p. ej., CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes de tipo I/tipo II y las complicaciones relacionadas (p. ej., nefropatía o retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), enfermedad hepática crónica, EHNA, trastornos relacionados con la neuroinflamación (p. ej., esclerosis múltiple, infección cerebral, lesiones agudas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (p. ej., reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices y cáncer (p. ej., cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (MOS), mielofibrosis).

55 En particular, los compuestos de la invención (sin las condiciones) pueden ser útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de síndromes febriles autoinflamatorios (p. ej., CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes de tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (p. ej., nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), enfermedad hepática crónica, EHNA, trastornos relacionados con la neuroinflamación (p. ej., esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (p. ej., reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, y cáncer (p. ej., cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (MOS), mielofibrosis). Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención (sin las condiciones) (incluido, por lo tanto, un compuesto según se define en cualquiera de las realizaciones/formas/ejemplos de la presente memoria) para uso en terapia. En otra realización, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede tratarse mediante la

inhibición del inflammasoma NLRP3. En otra realización, la enfermedad es según se define en cualquiera de las listas de la presente memoria. Por lo tanto, se proporciona uno cualquiera de los compuestos de la invención (sin las condiciones) descritos en la presente memoria (incluido cualquiera de las realizaciones/formas/ejemplos) para uso en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en la presente memoria (p. ej., como se describe en las listas anteriormente mencionadas).

Composiciones farmacéuticas y combinaciones

En una realización, la invención también se refiere a una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (sin las condiciones). Los compuestos de la invención se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como ingrediente activo se mezcla íntimamente con un portador farmacéuticamente aceptable, donde el portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador generalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares adecuados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida.

En una realización, dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente del 0,05 al 99 % en peso, más preferiblemente del 0,1 al 70 % en peso, aún más preferiblemente del 0,1 al 50 % en peso del(de los) ingrediente(s) activo(s), y del 1 al 99,95 % en peso, más preferiblemente del 30 al 99,9 % en peso, aún más preferiblemente del 50 al 99,9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

La composición farmacéutica puede contener adicionalmente otros ingredientes conocidos en la técnica, por ejemplo, un lubricante, agente estabilizador, agente tamponador, agente emulsionante, agente regulador de la viscosidad, tensioactivo, conservante, saborizante o colorante.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de formas farmacéuticas unitarias de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiplos segregados de las mismas.

La dosis diaria del compuesto según la invención variará, por supuesto, según el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad micobacteriana indicada. Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactorios cuando el compuesto según la invención se administre a una dosis diaria de no más de 1 gramo, p. ej., en el intervalo de 10 a 50 mg/kg de peso corporal.

En una realización, se proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (sin las condiciones), según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, y otro agente terapéutico (que incluye uno o más agentes terapéuticos). En otra realización, se proporciona una combinación de este tipo en donde el otro agente terapéutico se selecciona de (y cuando hay más de un agente terapéutico, cada uno se selecciona independientemente de): agonistas del receptor farnesoide X (FXR); antiesteatóticos; antifibróticos; Inhibidores de JAK; inhibidores de punto de regulación, incluidos los inhibidores anti-PD1, los inhibidores anti-LAG-3, los inhibidores anti-TIM-3 o los inhibidores anti-POL 1; quimioterapia, radioterapia y procedimientos quirúrgicos; terapias para reducir los niveles de urato; terapias anabólicas y regenerativas de cartílagos; bloqueo de IL-17; inhibidores del complemento; inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (inhibidores de BTK); inhibidores del receptor de tipo Toll (inhibidores del TLR7/8); terapia CAR-T; agentes antihipertensivos; agentes reductores del colesterol; inhibidores de la leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H); inhibidores de SGLT2; 132 agonistas;

agentes antiinflamatorios; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); fármacos con ácido acetilsalicílico (AAS), incluida la aspirina; paracetamol; tratamientos de terapia regenerativa; tratamientos de fibrosis quística; o tratamiento ateroesclerótico. En otra realización, también se proporciona(n) dicha(s) combinación(es) para el uso como se describe en la presente memoria con respecto a los compuestos de la invención (sin las condiciones), p. ej., para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la señalización de la NLRP3 contribuye al proceso patológico y/o a los síntomas y/o a la progresión de dicha enfermedad/trastorno, o una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la NLRP3 (incluida la actividad del inflamasoma NLRP3), incluida la inhibición de la actividad del inflamasoma NLRP3 y, a este respecto, las enfermedades/trastornos específicos mencionados en la presente memoria son igualmente aplicables. También se pueden proporcionar métodos como los descritos en la presente memoria con respecto a los compuestos de la invención (sin las condiciones), pero en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha combinación (y, en una realización, dicho método se puede usar para tratar una enfermedad o trastorno mencionado en la presente memoria en el contexto de la inhibición de la actividad del inflamasoma NLRP3). Las combinaciones mencionadas en la presente memoria pueden estar en una sola preparación o pueden formularse en preparaciones separadas de modo que puedan administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente. Por lo tanto, en una realización, la presente invención también se refiere a un producto combinado que contiene (a) un compuesto según la invención, según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, y (b) uno o más agentes terapéuticos diferentes (donde dichos agentes terapéuticos son como se describe en la presente memoria), como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de la actividad del inflamasoma NLRP3 (y donde la enfermedad o el trastorno puede ser uno cualquiera de los descritos en la presente memoria), por ejemplo, en una realización, la combinación puede ser un kit de partes. Dichas combinaciones pueden denominarse “combinaciones farmacéuticas”. Como componente de una combinación, la vía de administración de un compuesto de la invención (sin las condiciones) puede ser la misma o diferente a la de uno o más agentes terapéuticos con los que se combina. El otro agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o potencia la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención (sin las condiciones).

Cuando se administran como una combinación, el experto en la técnica puede determinar la relación en peso de (a) el compuesto según la presente invención y (b) el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s). Dicha relación y la dosis exacta y frecuencia de administración dependen del compuesto particular según la invención y el(los) otro(s) agente(s) antibacteriano(s) usado(s), la afección particular que se trata, la gravedad de la afección que se trata, la edad, el peso, el género, la dieta, la hora de administración y la condición física general del paciente particular, el modo de administración así como otros medicamentos que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de la invención y otro agente antibacteriano puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, incluso más en particular de 1/3 a 3/1.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención se puede administrar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1- 500 mg, o aproximadamente 1- 250 mg, o aproximadamente 1-150 mg, o aproximadamente 1-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad del mismo que se esté tratando. Un médico, clínico o veterinario normalmente capacitado puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente se pueden demostrar en ensayos in vitro e in vivo, utilizando ventajosamente mamíferos, p. ej., ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aislados de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en forma de soluciones, p. ej., soluciones acuosas, e in vivo por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, p. ej., en forma de suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede oscilar entre aproximadamente 10^{-3} y 10^{-9} concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente eficaz in vivo puede oscilar, dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

Como se usa en la presente memoria, el término “composición farmacéutica” se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración oral o parenteral.

Como se usa en la presente memoria, el término “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia útil en la preparación o uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, disolventes, medios de dispersión, surfactantes, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes tamponadores, emulsionantes, agentes retardadores de la absorción, sales, estabilizadores de fármaco, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes, colorantes adecuados y combinaciones de los mismos, como conocen los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22.^a ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

El término “sujeto”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, con máxima preferencia un ser humano, por ejemplo, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en la presente memoria, significa que la cantidad del compuesto de la invención (incluyendo, cuando proceda, la forma, la composición, la combinación que comprende dicho compuesto de la invención) provoca la respuesta biológica o medicinal de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o proteína, o mejora los síntomas, alivia las afecciones, ralentiza o retrasa la progresión de la enfermedad o previene una enfermedad, etc. En una realización no limitativa, el término “una «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la NLRP3, o (ii) asociada con la actividad de la NLRP3, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de la NLRP3; o (2) reducir o inhibir la actividad de NLRP3; o (3) reducir o inhibir la expresión de la NLRP3; En otra realización no limitativa, el término “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de la NLRP3; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de la NLRP3.

Como se usa en la presente memoria, el término “inhibir”, “inhibición” o “que inhibe” se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, trastorno o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico. Específicamente, inhibir la NLRP3 o inhibir la trayectoria del inflamasoma NLRP3 comprende reducir la capacidad de la NLRP3 o la trayectoria del inflamasoma NLRP3 para inducir la producción de IL-1 y/o IL-18. Esto se puede lograr mediante mecanismos que incluyen, pero no se limitan a, la inactivación, la desestabilización y/o la alteración de la distribución de la NLRP3.

Como se usa en la presente memoria, el término “NLRP3” pretende incluir, sin limitación, ácidos nucleicos, polinucleótidos, cadenas de polinucleótidos sentido y antisentido, secuencias complementarias, péptidos, polipéptidos, proteínas, moléculas de NLRP homólogas y/u ortólogas, isoformas, precursores, mutantes, variantes, derivados, variantes de empalme, alelos, diferentes especies y fragmentos activos de los mismos.

Como se usa en la presente memoria, el término “tratar”, “que trata” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar o mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma); o aliviar o mejorar al menos un parámetro o biomarcador físico asociado con la enfermedad o trastorno, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles para el paciente.

Como se usa en la presente memoria, el término “prevenir”, “que previene” o “prevención” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno; o retrasar la aparición o la progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se usa en la presente memoria, un sujeto “necesita” un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en calidad de vida de dicho tratamiento.

“Combinación” se refiere a una combinación fija en una forma unitaria de dosificación o a una administración combinada donde un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación (p. ej., otro fármaco también denominado “agente terapéutico” o “coagente”, como se explica a continuación) pueden administrarse de forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo. Los componentes individuales pueden empaquetarse en un kit o por separado. Uno o ambos componentes (p. ej., polvos o líquidos) pueden reconstituirse o diluirse a una dosis deseada antes de la administración. Los términos “coadministración” o “administración combinada” o similares, como se utilizan en la presente memoria, pretenden abarcar la administración del compañero de combinación seleccionado a un solo sujeto que lo necesite (p. ej., un paciente), y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

Como se usa en la presente memoria, el término “combinación farmacéutica” significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un agente terapéutico e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los agentes terapéuticos. El término “combinación farmacéutica”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o a una combinación no fija o a un kit de partes para la administración combinada donde dos o más agentes terapéuticos pueden administrarse de forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo. El término “combinación fija” significa que los agentes terapéuticos, p. ej., un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término “combinación no fija” significa que los agentes terapéuticos, p. ej., un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación, se administran ambos a un paciente como entidades separadas de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos

compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, p. ej., la administración de tres o más agentes terapéuticos.

El término “terapia combinada” se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Dicha administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una proporción fija de ingredientes activos. Alternativamente, dicha administración abarca la coadministración en recipientes múltiples o separados (p. ej., comprimidos, cápsulas, polvos y líquidos) para cada ingrediente activo. Los polvos y/o líquidos pueden reconstituirse o diluirse a una dosis deseada antes de la administración. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de manera secuencial, ya sea aproximadamente al mismo tiempo o en momentos diferentes. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará los efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en la presente memoria.

Descripción general de farmacología, usos, composiciones y combinaciones

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (sin las condiciones), según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, y un portador farmacéuticamente aceptable (que incluye uno o más portadores farmacéuticamente aceptables).

En una realización, se proporciona un compuesto de la invención (sin las condiciones), según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, para uso como medicamento.

En una realización, se proporciona un compuesto de la invención (sin las condiciones), según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria (y/o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto de la invención (sin las condiciones), según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria) para uso: en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la NLRP3 (incluida la actividad del inflammasoma); en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la señalización de la NLRP3 contribuye al proceso patológico y/o a los síntomas y/o a la progresión de dicha enfermedad/trastorno; en la inhibición de la actividad del inflammasoma NLRP3 (incluyendo en un sujeto que lo necesite); y/o como un inhibidor de la NLRP3.

En una realización, se proporcionan compuestos de la invención (sin las condiciones), según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria (y/o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto de la invención [sin las condiciones], según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria) para uso: en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la NLRP3 (incluida la actividad del inflammasoma); en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la señalización de la NLRP3 contribuye al proceso patológico y/o a los síntomas y/o a la progresión de dicha enfermedad/trastorno; en la inhibición de la actividad del inflammasoma NLRP3 (incluyendo en un sujeto que lo necesite); y/o como un inhibidor de la NLRP3.

En una realización, se proporcionan compuestos de la invención (sin las condiciones), según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria (y/o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto de la invención [sin las condiciones], según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria) para uso en la fabricación de un medicamento para: el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la NLRP3 (incluida la actividad del inflammasoma); en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la señalización de la NLRP3 contribuye al proceso patológico y/o a los síntomas y/o a la progresión de dicha enfermedad/trastorno; y/o en la inhibición de la actividad del inflammasoma NLRP3 (incluida en un sujeto que lo necesite).

En una realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en el que la señalización de la NLRP3 contribuye al proceso patológico y/o a los síntomas y/o a la progresión de dicha enfermedad/trastorno, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (sin las condiciones), según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria (y/o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto de la invención [sin las condiciones], según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria), por ejemplo, a un sujeto (que lo necesite). En otra realización, se proporciona un método para inhibir la actividad del inflammasoma NLRP3 en un sujeto (que lo necesite), comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (sin las condiciones), según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria (y/o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto de la invención [sin las condiciones], según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria).

En todas las realizaciones relevantes de la invención, cuando se menciona una enfermedad o trastorno (p. ej., anteriormente en la presente memoria), por ejemplo, una enfermedad o trastorno en el que la señalización de la NLRP3 contribuye al proceso patológico y/o a los síntomas y/o a la progresión de dicha enfermedad/trastorno, o una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la NLRP3 (incluida la actividad del inflammasoma de la NLRP3), incluida la inhibición de la actividad del inflammasoma de la NLRP3, entonces dicha enfermedad puede incluir

enfermedades o trastornos relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades autoinflamatorias. En otra realización, dicha enfermedad o trastorno puede incluir síndromes febriles autoinflamatorios (p. ej., síndrome periódico asociado a la criopirina), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (p. ej., enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (p. ej., gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, p. ej., aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (p. ej., hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes de tipo I/tipo II y otras relacionadas complicaciones [p. ej., nefropatía, retinopatía], nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (p. ej., esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (p. ej., reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes de tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (EAP), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (p. ej., hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (p. ej., cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemia, síndromes mielodisplásicos (MOS), mielofibrosis). En un aspecto particular, dicha enfermedad o trastorno se selecciona de síndromes febriles autoinflamatorios (p. ej., CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes de tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (p. ej., nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), enfermedad hepática crónica, EHNA, trastornos relacionados con la neuroinflamación (p. ej., esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (p. ej., reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, y cáncer (p. ej., cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (MOS), mielofibrosis). En una realización particular, la enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de la actividad del inflammasoma NLRP3 se selecciona de enfermedades y trastornos relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, síndromes febriles autoinflamatorios, síndrome periódico asociado a la criopirina, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, trastornos relacionados con la artritis inflamatoria, gota, condrocalcinosis, osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía crónica, artropatía aguda, enfermedad relacionada con los riñones, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes de tipo I y tipo II, nefropatía, retinopatía, nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis, enfermedades relacionadas con la neuroinflamación, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, reducción del riesgo cardiovascular, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca aguda, enfermedades inflamatorias de la piel, acné, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos y mielofibrosis.

En una realización, se proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (sin las condiciones), según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, y otro agente terapéutico (que incluye uno o más agentes terapéuticos). En otra realización, se proporciona una combinación de este tipo en donde el otro agente terapéutico se selecciona de (y cuando hay más de un agente terapéutico, cada uno se selecciona independientemente de): agonistas del receptor farnesioide X (FXR); antiestatóticos; antifibróticos; Inhibidores de JAK; inhibidores de punto de regulación, incluidos los inhibidores anti-PD1, los inhibidores anti-LAG-3, los inhibidores anti-TIM-3 o los inhibidores anti-POL 1; quimioterapia, radioterapia y procedimientos quirúrgicos; terapias para reducir los niveles de urato; terapias anabólicas y regenerativas de cartílagos; bloqueo de IL-17; inhibidores del complemento; inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (inhibidores de BTK); inhibidores del receptor de tipo Toll (inhibidores del TLR7/8); terapia CAR-T; agentes antihipertensivos; agentes reductores del colesterol; inhibidores de la leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H); inhibidores de SGLT2; 132 agonistas; agentes antiinflamatorios; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); fármacos con ácido acetilsalicílico (AAS), incluida la aspirina; paracetamol; tratamientos de terapia regenerativa; tratamientos de fibrosis quística; o tratamiento aterosclerótico. En otra realización, también se proporciona(n) dicha(s) combinación(es) para el uso como se describe en la presente memoria con respecto a los compuestos de la invención (sin las condiciones), p. ej., para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la señalización de la NLRP3 contribuye al proceso patológico y/o a los síntomas y/o a la progresión de dicha enfermedad/trastorno, o una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la NLRP3 (incluida la actividad del inflammasoma NLRP3), incluida la inhibición de la actividad del inflammasoma NLRP3 y, a este respecto, las enfermedades/trastornos específicos mencionados en la presente memoria son igualmente aplicables. También se pueden proporcionar métodos como los descritos en la presente memoria con respecto a los compuestos de la invención (sin las condiciones), pero en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha combinación (y, en una realización, dicho método se puede usar para tratar una enfermedad o trastorno mencionado en la presente memoria en el contexto de la inhibición de la actividad del inflammasoma NLRP3). Las combinaciones mencionadas en la presente memoria pueden estar en una sola preparación o pueden formularse en preparaciones separadas de modo que puedan administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente. Por lo tanto, en una realización, la presente invención también se refiere a un producto combinado que contiene (a) un compuesto según la invención, según una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, y (b) uno o más agentes terapéuticos diferentes (donde dichos agentes terapéuticos son como se describe en la presente memoria), como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el

tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de la actividad del inflammasoma NLRP3 (y donde la enfermedad o el trastorno puede ser uno cualquiera de los descritos en la presente memoria).

Los compuestos de la invención (incluyendo formas y composiciones/combinaciones que comprenden compuestos de la invención) pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces, ser menos tóxicos, tener una acción más prolongada, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, absorberse más fácilmente y/o tener un mejor perfil farmacocinético (p. ej., mayor biodisponibilidad oral y/o menor aclaramiento), y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles superiores, en comparación con los compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sean para usar en las indicaciones mencionadas anteriormente o de otro modo.

Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que tienen una solubilidad termodinámica buena o mejorada (p. ej., en comparación con los compuestos conocidos del estado de la técnica; y, por ejemplo, según lo determinado por un método conocido y/o un método descrito en la presente memoria). Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que bloquean la piroptosis, así como la liberación de citoquinas proinflamatorias (p. ej., IL-1 β) de la célula. Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que evitan efectos secundarios, por ejemplo, en comparación con los compuestos del estado de la técnica, que pueden deberse a la selectividad de la inhibición de la NLRP3. Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que tienen una farmacocinética in vivo y una biodisponibilidad oral buenas o mejoradas. También pueden tener la ventaja de que tienen una eficacia in vivo buena o mejorada. Específicamente, los compuestos de la invención también pueden tener ventajas sobre los compuestos del estado de la técnica cuando se comparan en las pruebas que se describen más adelante (p. ej., en los ejemplos C y D).

Procesos generales de preparación y análisis

Los compuestos según la invención generalmente se pueden preparar mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales puede ser conocida por el experto en la técnica o se describen en la presente memoria.

Es evidente que en las reacciones anteriores y posteriores, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse adicionalmente según metodologías generalmente conocidas en la técnica, tales como extracción, cristalización y cromatografía. Es además evidente que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiomérica pueden aislarse de su mezcla mediante técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa, cromatografía quiral. También se pueden obtener diastereoisómeros individuales o enantiómeros individuales mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC, por sus siglas en inglés).

Los materiales de partida y los productos intermedios son compuestos que están disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica.

Parte analítica

LC-MS (Cromatografía líquida/espectrometría de masas)

Procedimiento general

La medición de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se realizó utilizando una bomba de LC, una matriz de diodos (DAD) o un detector UV y una columna como se especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (consultar la tabla de métodos a continuación).

El flujo de la columna se llevó al espectrómetro de masas (MS) que se configuró con una fuente de iones de presión atmosférica. Forma parte del conocimiento del experto establecer los parámetros de ajuste (por ejemplo, rango de barrido, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software adecuado. Los compuestos se describen por sus tiempos de retención (Rt) experimentales e iones. Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ion molecular informado corresponde a la [M+H]⁺ (molécula protonada) y/o [M-H]⁻ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no fuera directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir, [M+NH₄]⁺, [M+HCOO]⁻, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl), el valor indicado es el obtenido para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente con el método utilizado.

En lo sucesivo, “SQD” significa detector cuádruple simple, “MSD” detector selectivo de masas, “TA” temperatura ambiente, “BEH” híbrido de etilsiloxano/sílice unido por puente, “DAD” detector de matriz de diodos, “HSS” sílice de alta resistencia.

Tabla: Códigos del método LCMS (Flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos).

ES 3 009 238 T3

Código del método	Instrumento	Columna	fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T de la col.	Tiempo de ejecución
Método A	Waters: Acquity® IClass UPLC®-DAD y Xevo G2-S QTOF	Waters: BEH C18 (1,7 µm, 2,1x50 mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 6,5 mM + 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Del 95 % de A al 5 % de A en 4,6 min, se mantiene durante 0,4 min	1 ----- 50	5
Método B	Waters: Acquity® IClass UPLC®-DAD y SQD	Agilent: RRHD (1,8 µm, 2,1 x 50 mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 6,5 mM + 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Del 95 % de A al 5 % de A en 2,0 min, se mantiene durante 0,5 min	0,8 ----- 50	2,5
Método C	Agilent: 1290 Infinity II: DAD y MSD/XT	Waters: XBridge C18 (2,5 µm, 2,1 x 50 mm)	A: HCO ₃ NH ₄ 2,5 g/l (32 mM) B: CH ₃ CN	Del 90 % de A al 0 % de A en 3,0 min, se mantiene durante 0,5 min, al 90 % de A en 0,7 min, se mantiene durante 0,8 min.	0,8 ----- 25	5
Método D:	Waters: Acquity® UPLC® -DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1,7 µm, 2,1x50 mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 6,5 mM + 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Del 95 % de A al 5 % de A en 2,0 min, se mantiene durante 0,5 min	0,8 ----- 50	2,5
Método E	Waters: Acquity® UPLC® -DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1,7 µm, 2,1x50 mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 6,5 mM + 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Del 95 % de A al 5 % de A en 4,5 min, se mantiene durante 0,5 min	0,8 ----- 50	5
Método F	Waters: Acquity® HClass UPLC® - DAD y QDa	Waters: XBridge C18 (2,5 µm, 2,1 x 50 mm)	A: HCO ₃ NH ₄ 2,5 g/l (32 mM) B: CH ₃ CN	Del 90 % de A al 0 % de A en 2,0 min, se mantiene durante 0,5 min, al 90 % de A, se mantiene durante 0,5 min.	0,8 ----- 25	3,0
Método G	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH (1,8 µm, 2,1 * 100 mm)	A: 0,1 % de NH ₄ HCO ₃ en 95 % de H ₂ O + 5 % de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 2,10 min, al 0 % de A en 0,9 min, al 5 % de A en 0,5 min	0,6 ----- 55	3,5
Método H	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH (1,8 µm, 2,1 * 100 mm)	A: 0,1 % de NH ₄ HCO ₃ en 95 % de H ₂ O + 5 % de CH ₃ CN B: MeOH	Del 100 % de A al 5 % de A en 2,10 min, al 0 % de A en 0,9 min, al 5 % de A en 0,5 min	0,6 ----- 55	3,5
Método I	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH (1,8 µm, 2,1 x 50 mm)	A: 0,1 % de NH ₄ HCO ₃ en 95 % de H ₂ O + 5 % de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 1,3 min, se mantiene durante 0,7 min	0,8 ----- 55	2,0
Método J	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD2	Waters: BEH (1,8 µm, 2,1 * 100 mm)	A: 0,1 % de NH ₄ HCO ₃ en 95 % de H ₂ O + 5 % de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 2,10 min, al 0 % de A en 1,4 min	0,6 ----- 55	3,5
Método K	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH (1,8 µm, 2,1 * 100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95 % de H ₂ O + 5 % de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 2,00 min, al 0 % de A en 0,9 min, al 5 % de A en 0,5 min	0,6 ----- 55	3,5

Código del método	Instrumento	Columna	fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T de la col.	Tiempo de ejecución
5 Método L	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH (1,8 µm, 2,1 * 100 mm)	A: 0,1 % de NH ₄ HCO ₃ en 95 % de H ₂ O + 5 % de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 2,10 min, al 0 % de A en 0,9 min, al 5 % de A en 0,4 min	0,6 ----- 55	3,5
10 Método M	Agilent 1100 HPLC DAD LC/MS G1956A	paquete YMC ODS-AQ C18 (50 x 4,6 mm, 3 µm)	A: HCOOH al 0,1 % en H ₂ O B: CH ₃ CN	Del 95 % de A al 5 % de A en 4,8 min, se mantiene durante 1,0 min, al 95 % de A en 0,2 min.	2,6 ----- 35	6,2
15 Método N	Waters: Acquity® UPLC® -DAD y SQD	Waters: BEH (1,8 µm, 2,1 * 100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95 % de H ₂ O + 5 % de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 2,10 min, al 0 % de A en 0,9 min, al 5 % de A en 0,5 min	0,6 ----- 55	3,5

NMR

Para varios compuestos, los espectros de RMN de ¹H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III que funcionaba a 400 MHz, en un Bruker Avance III-HD que funcionaba a 400 MHz, en un espectrómetro Bruker Avance NEO que funcionaba a 400 MHz, en un espectrómetro Bruker Avance Neo que funcionaba a 500 MHz, o en un espectrómetro Bruker Avance 600 que funcionaba a 600 MHz, utilizando CLOROFORMO-d (cloroformo deuterado, CDCl₃), DMSO-d₆ (DMSO deuterado, sulfóxido de dimetil-d₆), METANOL-d₄ (metanol deuterado), BENCENO-d₆ (benceno deuterado, C₆D₆) o ACETONA-d₆ (acetona deuterada, (CD₃)₂CO) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Puntos de fusión

Los valores son valores pico o rangos de fusión, y se obtienen con las incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente con este método analítico. Para un número de compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un aparato DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima estándar era de 300 °C.

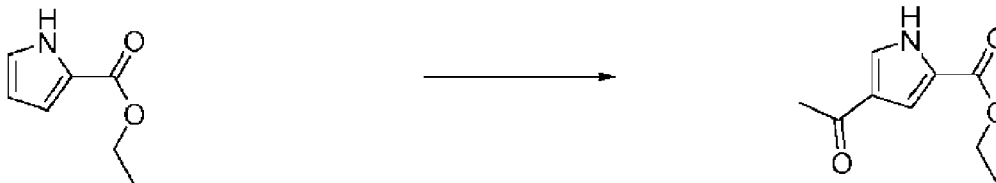
Parte experimental

De aquí en adelante, el término “p.f.” significan punto de fusión, “ac” significa acuoso, “m.r.” significa mezcla de reacción, “t.a.” significa temperatura ambiente, “DIPEA” significa N,N-diisopropiletilamina, “DIPE” significa éter diisopropílico, “THF” significa tetrahidrofurano, “DMF” significa dimetilformamida, “DCM” significa diclorometano, “EtOH” significa etanol, “EtOAc” significa acetato de etilo, “AcOH” significa ácido acético, “iPrOH” significa isopropanol, “iPrNH₂” significa isopropilamina, “MeCN” o “ACN” significa acetonitrilo, “MeOH” significa metanol, “Pd(OAc)₂” significa diacetato de paladio (II), “rac” significa racémico, “sat.” significa saturado, “SFC” significa cromatografía de fluidos supercríticos, “SFC-MS” significa cromatografía de fluidos supercríticos/espectrometría de masas, “LC-MS” significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, “GCMS” significa cromatografía de gases/espectrometría de masas, “HPLC” significa cromatografía de líquidos de alta resolución, “RP” significa fase inversa, “UPLC” significa cromatografía líquida de ultra alta resolución, “tR” (o “tR”) significa tiempo de retención (en minutos), “[M+H]⁺” significa la masa protonada de la base libre del compuesto, “DAST” significa trifluoruro de dietilaminoazufre, “DMTMM” significa cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, “HATU” significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N' '-tetrametiluronio (3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis dimetilamino]metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio), “Xantfos” significa (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina], “TBAT” significa trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio, “TFA” significa ácido trifluoroacético, “Et₂O” significa éter dietílico, “DMSO” significa dimetilsulfóxido, “SiO₂” significa sílice, “XPhos Pd G3” significa etanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II).

Para los productos intermedios clave, así como para algunos compuestos finales, la configuración absoluta de los centros quirales (indicados como R y/o S) se estableció mediante la comparación con muestras de configuración conocida o el uso de técnicas analíticas adecuadas para la determinación de la configuración absoluta, tal como el VCD (dicroísmo circular vibracional) o la cristalografía de rayos X. Cuando se desconoce la configuración absoluta en un centro quiral, se designa arbitrariamente R*.

Ejemplo A: productos intermedios y compuestos finales de la invención

Síntesis de 4-acetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo **1B**

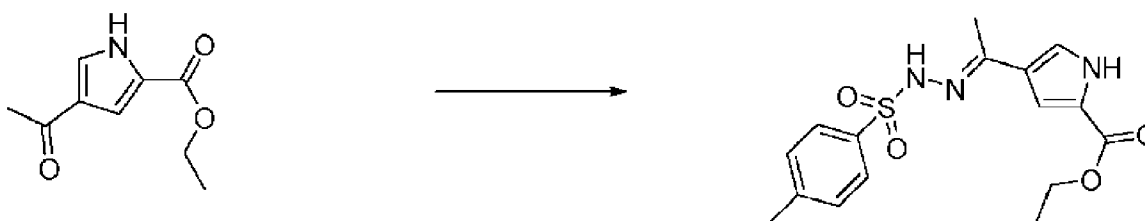


Se añadió cloruro de aluminio [7446-70-0] (20,12 g, 150,91 mmol) a una mezcla de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo [2199-43-1] (7 g, 50,3 mmol) y cloruro de acetilo [75-36-5] (4,85 ml, 65,4 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir 4-acetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo **1B** (9290 mg, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color negro. El producto bruto se usó tal cual en la siguiente etapa.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

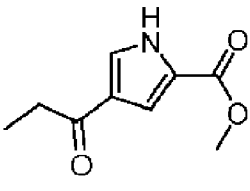
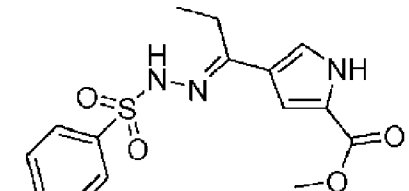
Reactivo	Producto intermedio XX	Producto intermedio XX
	 [1193-62-0]	 2B

Síntesis de (E)-4-(1-(2-tosilhidrazineiliden)etil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo **3B**



El 4-acetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo **1B** (9290 mg, 51,27 mmol) y la hidrazida de p-toluenosulfonilo [1576-35-8] (11,51 g, 61,81 mmol) se disolvieron en EtOH (90 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante una noche y a temperatura ambiente durante el fin de semana. El precipitado resultante se recogió mediante filtración a vacío para producir (E)-4-(1-(2-tosilhidrazineiliden)etil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo **3B** (16060 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color marrón pálido. El producto bruto se usó tal cual en la siguiente etapa.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

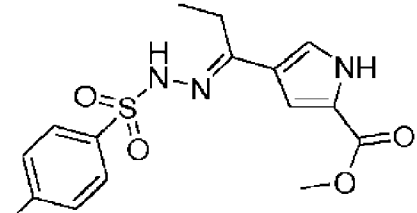
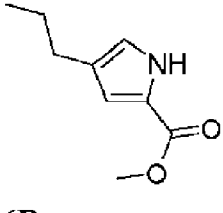
Producto intermedio XX	Producto intermedio XX
 2B	 4B

Síntesis de 4-etil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo **5B**

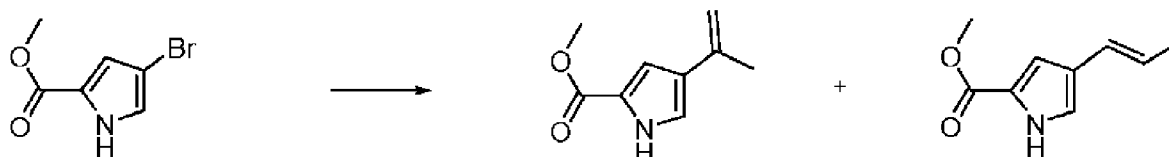


Se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio [25895-60-7] (5,76 g, 91,58 mmol) a una solución agitada de (E)-4-(1-(2-tosilhidrazineiliden)etil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo **3B** (16 g, 45,79 mmol) en AcOH glacial (185 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a 40 °C. A continuación, se vertió cuidadosamente en agua helada. La mezcla se extrajo dos veces con dietil éter. Los extractos combinados se lavaron cuidadosamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron (MgSO₄ anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice [120 g]; AcOEt en heptano de 0/100 a 25/75). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para producir 4-etil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo **5B** (3700 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un aceite incoloro.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

Producto intermedio XX	Producto intermedio XX
 4B	 6B

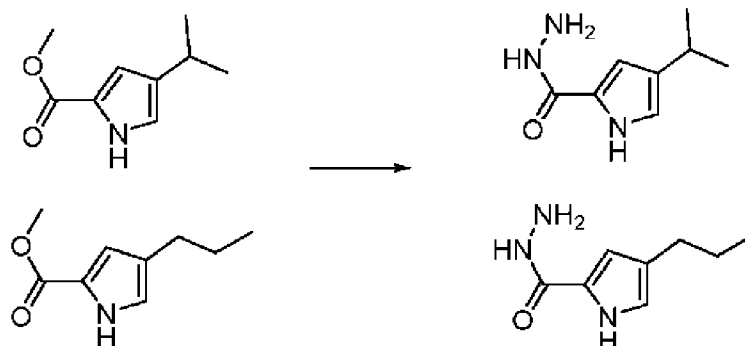
Síntesis de 4-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y (E,Z)-4-(prop-1-en-1-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo **7B** (mezcla de cis/trans)



Se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano[126726-62-3] (5,35 g, 31,86 mmol) a una mezcla agitada de 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo [934-05-4] (5 g, 24,51 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (20 ml) bajo N₂, seguido de la adición de carbonato de cesio [534-17-8] (15,97 g, 49,01 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ [95464-05-4] (1,62 g, 1,96 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y, a continuación, se filtró sobre Celite, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío, el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; EtOAc en heptano de 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir 4-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y (E, Z)-4-(prop-

1-en-1-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo **7B** (2 g, rendimiento del 49 %; mezcla de cis/trans) en forma de un sólido. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 4-isopropil-1H-pirrol-2-carbohidrazida y 4-propil-1H-pirrol-2-carbohidrazida **8B**

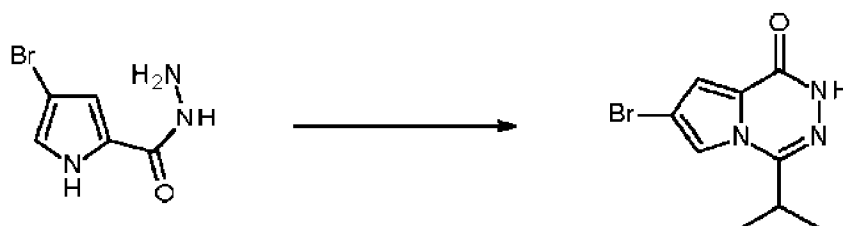


Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina [7803-57-8] (5,23 ml, 107,73 mmol) a una suspensión agitada de 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 4-propil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo **9B** (1,8 g, 10,77 mmol) en EtOH (20 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se le añadió agua a la mezcla y el sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y EtOH y, a continuación, se secó a vacío a 50 °C durante la noche, para producir 4-isopropil-1H-pirrol-2-carbohidrazida y 4-propil-1H-pirrol-2-carbohidrazida **8B** (1 g, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa de reacción sin ningún purificación adicional.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

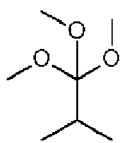
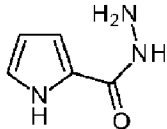
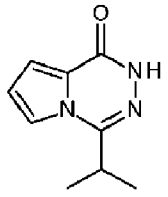
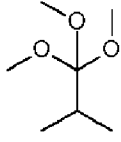
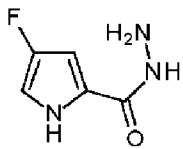
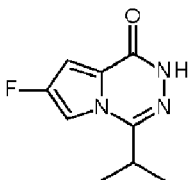
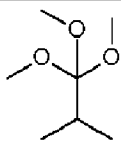
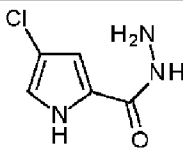
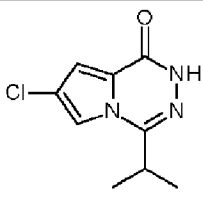
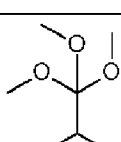
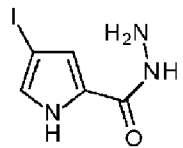
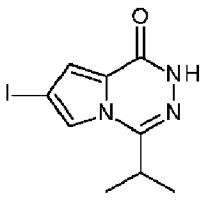
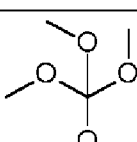
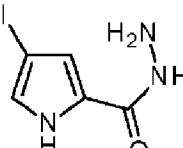
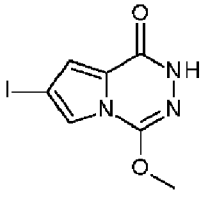
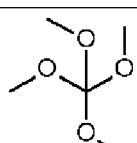
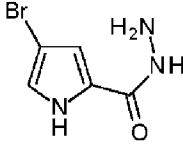
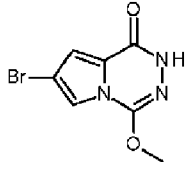
Producto intermedio XX	Producto intermedio XX
5B	10B
6B	11B

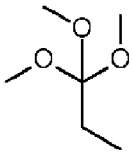
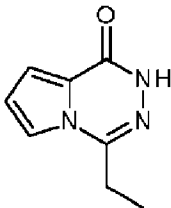
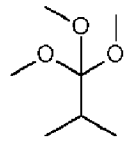
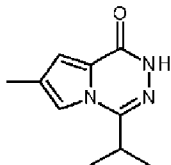
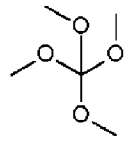
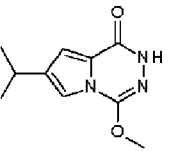
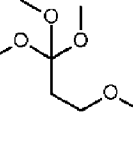
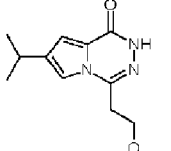
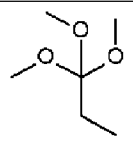
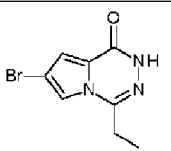
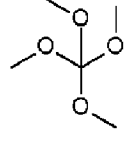
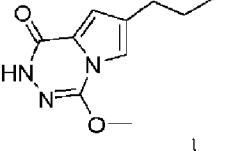
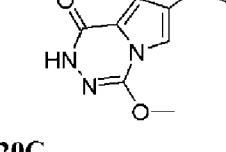
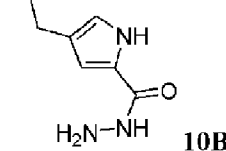
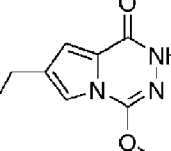
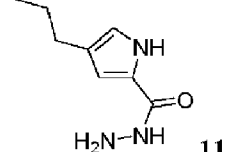
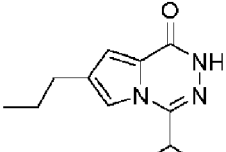
Síntesis de 7-bromo-4-isopropil-2H-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-1-ona **1C**

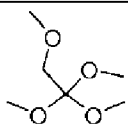
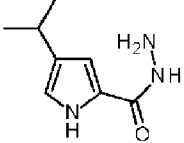
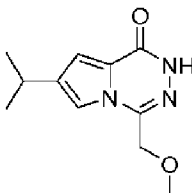


A una solución de 4-bromo-1H-pirrol-2-carbohidrazida [259792-69-3] (300 mg, 1,47 mmol) en MeCN [75-05-8] (7,68 ml, 0,786 g/ml, 147,04 mmol) se le añadió isopropóxido de aluminio [555-31-7] (30,032 mg, 0,147 mmol). A la suspensión se le añadió 1,1,1-trimetoxi-2-propano [52698-46-1] (0,281 ml, 0,93 g/ml, 1,764 mmol). La reacción se calentó a 120 °C, mientras se agitaba vigorosamente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se suspendió en DCM y se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un eluyente de 85 % de heptano y 15 % de acetato de etilo. La combinación y la evaporación de las fracciones puras produjeron 7-bromo-4-isopropil-2H-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1-ona **1C** (870 mg, 70 %, 1,02 mmol).

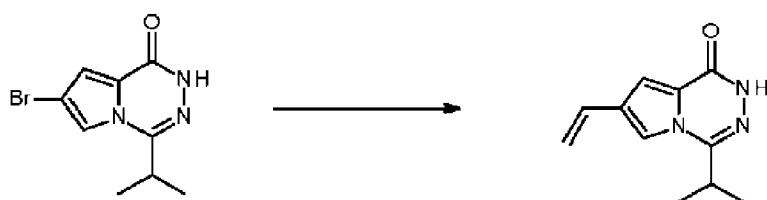
Los análogos de estructura se sintetizaron usando un procedimiento similar, sustituyendo el pirroloheterociclo por un análogo apropiado.

	Reactivo	Producto intermedio
		 2C
		 3C
		 4C
		 5C
		 6C
		 7C

	Reactivo	Producto intermedio
5		
10		8C
15		
20		9C
25		
30		10C
35		
40		11C
45		
50		19C
55		
60		
65		20C
		
	10B	21C
		
	11B	22C

	Reactivo	Producto intermedio
		 23C

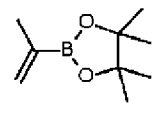
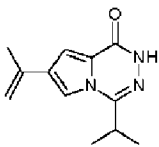
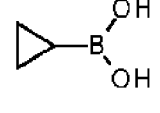
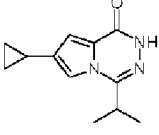
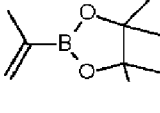
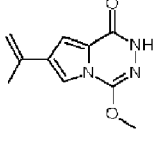
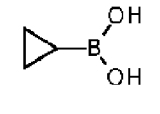
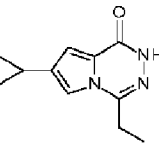
Síntesis de 4-isopropil-7-vinil-2H-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-1-ona **12C**.



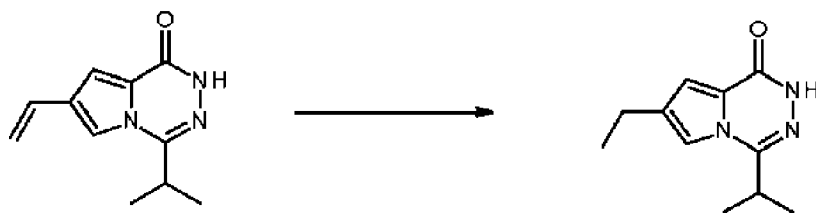
A una solución del producto intermedio **1C** (630 mg, 2,46 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (5 ml) se le añadió fosfato de potasio [7778-53-2] (1488,174 mg, 7,011 mmol), RUPHOS Pd G3 [1445085-77-7] (88,471 mg, 0,106 mmol) y éster de pinacol del ácido vinilborónico [75927-49-0] (0,626 ml, 0,908 g/ml, 3,69 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y una solución de salmuera saturada (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo pardusco obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una elución en gradiente entre 9:1 y 55:45 de Hept/EtOAc para dar 4-isopropil-7-vinil-2H-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-1-ona pura en forma de un sólido incoloro **12C** (474 mg, 95 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 9,94-9,35 (m, 1 H), 7,33 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 6,67 (dd, J=17,6, 10,9 Hz, 1 H), 5,70 (dd, J=17,6, 0,9 Hz, 1 H), 5,29 (d, J=11,0 Hz, 1 H), 3,16 (spt, J=6,8 Hz, 1 H), 1,38 (d, J=6,8 Hz, 6 H).

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

Producto intermedio XX	Reactivo	Producto intermedio XX
1C		 13C
1C		 14C
7C		 15C
19C		 16C

Síntesis de 7-etil-4-isopropil-2H-pirrol[1,2-d]-[1,2,4]triazin-1-ona, **17C**

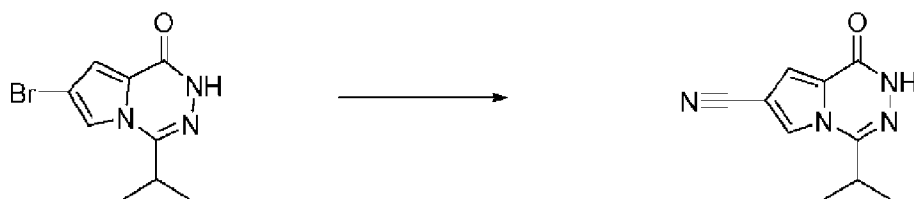


A una solución de 4-isopropil-7-vinil-2H-pirrol[1,2-d][1,4]triazin-1-ona **12C** (150 mg, 0,738 mmol) en EtOH [64-17-5] (6,033 ml, 0,789 g/ml, 103,324 mmol) se le añadió Pd/C (10 %) (54,979 mg, 0,0517 mmol). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 horas. La mezcla se filtró sobre Decalite, se lavó minuciosamente con EtOH (aproximadamente 60 ml), el disolvente se concentró a vacío para dar el producto bruto en forma de un sólido incoloro de 7-etil-4-isopropil-2H-pirrol[1,2-d][1,4]triazin-1-ona **17C** (150 mg, 0,74 mmol), que se usó sin purificación adicional.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

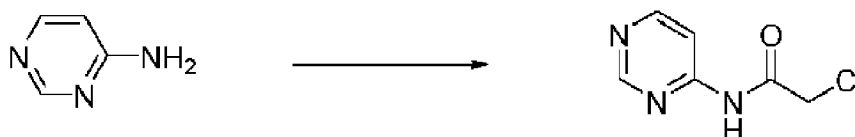
Producto intermedio XX	Producto intermedio XX
13C	18C
7B	9B

Síntesis de 4-isopropil-1-oxo-1,2-dihidropirrol[1,2-d][1,4]triazina-7-carbonitrilo **25C**



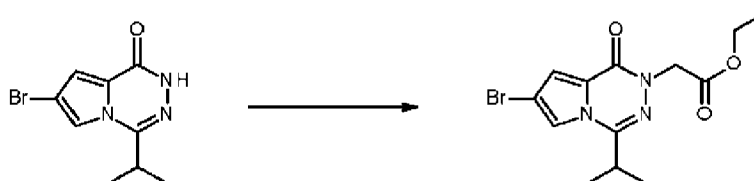
Se cargó un vial para microondas de 0,5-2 ml con tBuxPhos Pd G3 (155,092 mg, 195,235 μ mol), cianuro de zinc [557-21-1] (137,553 mg, 1,171 mmol) y 7-bromo-4-isopropilpirrol[1,2-d][1,4]triazin-1(2H)-ona (**1C**) (200 mg, 0,781 mmol). El vial se selló herméticamente y se colocó bajo nitrógeno (3 ciclos de vacío/nitrógeno) y se añadieron 1,5 ml de THF desgasificado y 3,5 ml de agua desionizada desgasificada. El vial se agitó vigorosamente a 55 °C durante 18 h. La mezcla bruta se repartió entre DCM (150 ml) y agua desionizada (75 ml). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante FCC en Biotage (SNAP 100 g, 75 ml/min, HEPT/EtOAc 9:1 a 1:1 en 30 volúmenes de columna). Las fracciones relevantes se combinaron para dar 4-isopropil-1-oxo-1,2-dihidropirrol[1,2-d][1,4]triazin-7-carbonitrilo **25C** en forma de un sólido incoloro (61 mg, 39 %).

Síntesis de 2-cloro-N-(pirimidin-4-il)acetamida **1D**



Se añadió lentamente una solución de cloruro de cloroacetilo [79-04-9] (6,53 g, 57,78 mmol) en CHCl_3 anhidro (24 ml) a una mezcla de 4-aminopirimidina [591-54-8] (5 g, 52,57 mmol) y TEA [121-44-8] (10,9 ml, 0,73 g/ml, 78,62 mmol) en CHCl_3 anhidro (800 ml) a temperatura ambiente. Después de 4 h, la reacción se templó con H_2O (100 ml). Después de agitar durante 15 min, la capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se evaporó hasta 100 ml. Los sólidos se filtraron y se lavaron con DCM. Los sólidos se secaron para producir 2-cloro-N-(pirimidin-4-il)acetamida **1D** (4,5 g, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

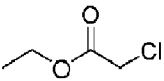
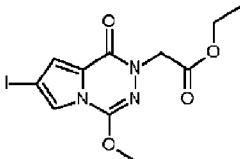
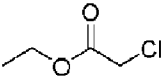
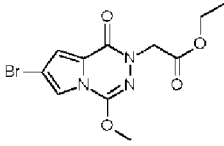
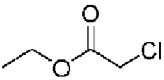
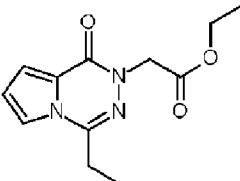
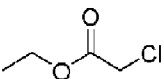
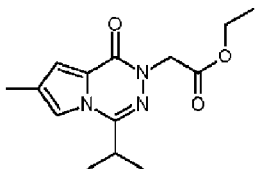
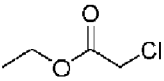
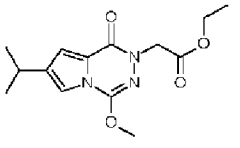
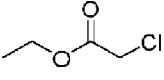
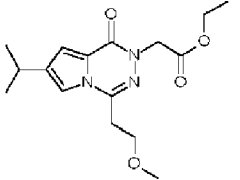
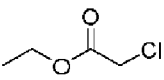
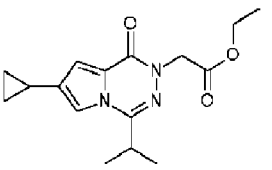
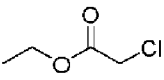
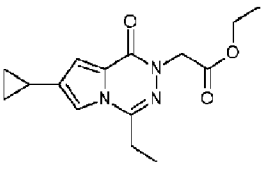
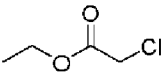
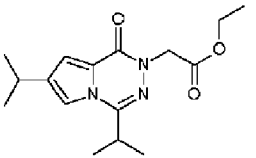
Síntesis de 2-(7-bromo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo, **1E**

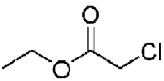
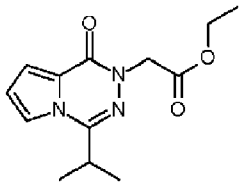
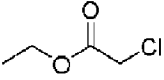
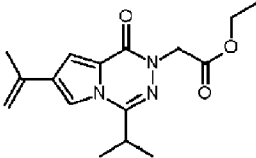
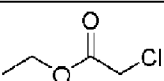
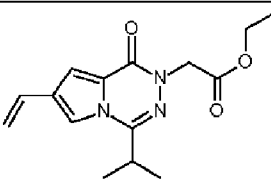
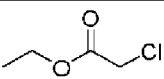
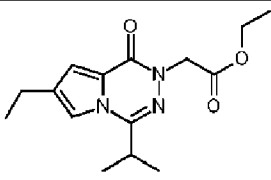
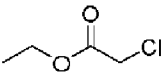
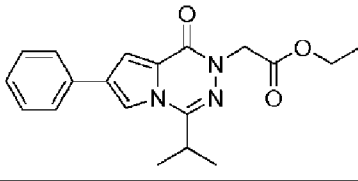
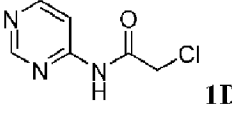
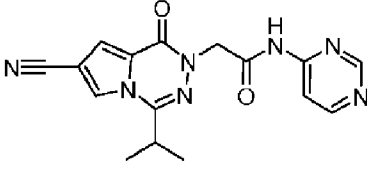
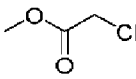
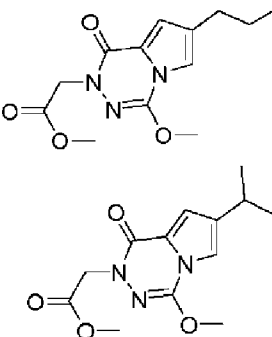


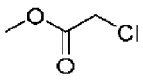
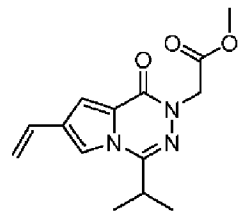
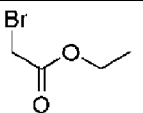
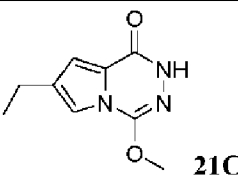
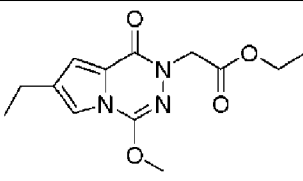
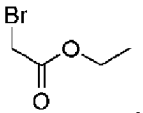
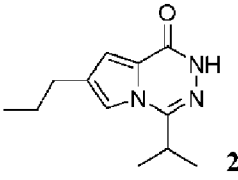
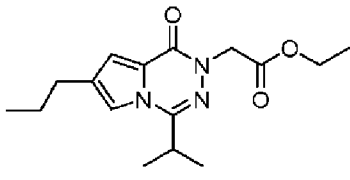
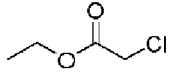
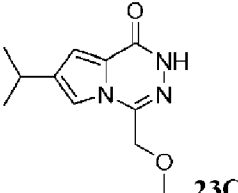
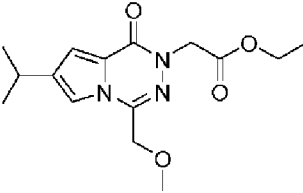
A una solución de 7-bromo-4-isopropil-2H-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-1-ona **1C** (100 mg, 0,39 mmol) en MeCN (6 ml) se le añadió 18-corona-6 [17455-13-9] (5,16 mg, 0,0195 mmol), yoduro de potasio [7681-11-0] (7,778 mg, 0,0469 mmol), K_2CO_3 [584-08-7] (64,758 mg, 0,469 mmol) y 2-cloroacetato de etilo (0,0499 ml, 1,15 g/ml, 0,469 mmol). La suspensión se agitó vigorosamente y se calentó a 90 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con DCM (4 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna, eluyendo con una elución en gradiente de heptano/EtOAc; 9:1 a 65:35 para dar el producto puro 2-(7-bromo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo **1E** en forma de un sólido incoloro (125 mg, 94 %, 0,366 mmol). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) 7,25 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,23 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,10 (spt, $J=6,7$ Hz, 1 H), 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 1,28 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H).

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

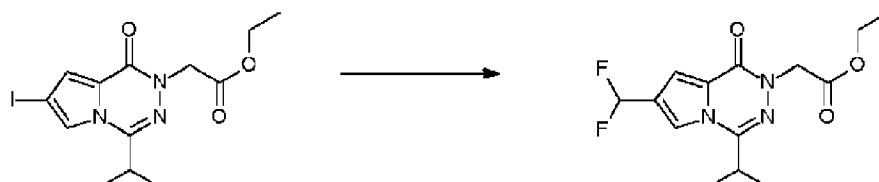
Reactivo	Producto intermedio XX	Producto intermedio
	2C	
	3C	
	4C	
	5C	

Reactivo	Producto intermedio XX	Producto intermedio
	6C	 6E
	7C	 7E
	8C	 8E
	9C	 9E
	10C	 10E
	11C	 11E
	14C	 12E
	16C	 13E
	18C	 14E

Reactivo	Producto intermedio XX	Producto intermedio
	2C	 22E
	13C	 23E
	12C	 24E
	17C	 25E
	24C	 29E
 1D	25C	 42F
	20C	 30E

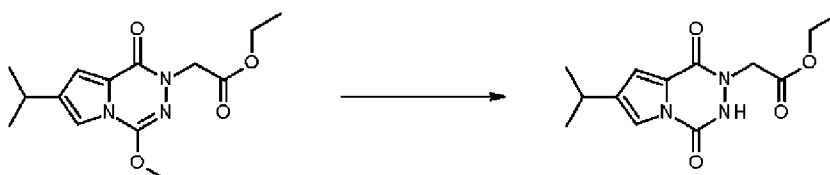
Reactivo	Producto intermedio XX	Producto intermedio
	12C	 31E
 Cs ₂ CO ₃	 21C	 32E
 Cs ₂ CO ₃	 22C	 33E
	 23C	 34E

Síntesis de 2-[7-(difluorometil)-4-isopropil-1-oxo-pirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acetato de etilo **15E**



A una solución de 2-(7-yodo-4-isopropil-1-oxo-pirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo **5E** (80 mg, 0,19 mmol) en tolueno (4 ml) se le añadió [1,2-bis[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-2-imidazolidinilidina(difluorometilo) de plata (145 mg, 0,26 mmol), XPhos Pd G3 (12 mg, 0,014 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2,4,6-trisopropilbifenilo (8 mg, 0,0168 mmol). La solución resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla bruta se enfrió y se filtró, el residuo se lavó con DCM y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una elución en gradiente de Hept/EtOAc de 93:7 a 7:3. 2-[7-(difluorometil)-4-isopropil-1-oxo-pirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acetato de etilo **15E** en forma de un aceite incoloro (75 mg, 100 %, 0,19 mmol).

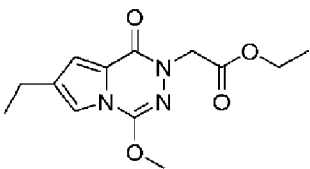
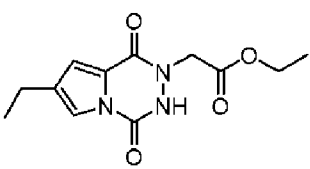
Síntesis de 2-(7-isopropil-1,4-dioxo-3H-pirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo, **16E**



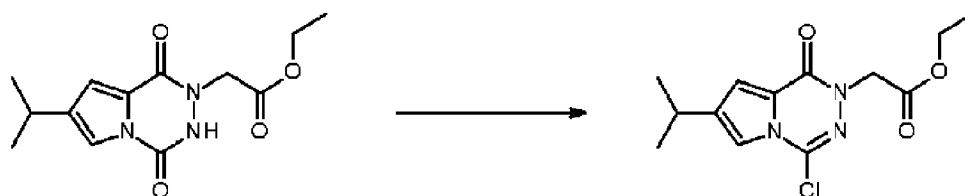
A una solución de 2-(7-isopropil-4-metoxi-1-oxo-pirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo **10E** (6,7 g, 22,8 mmol) en ACN (105 ml) se le añadió yoduro de sodio (7,53 g, 50,25 mmol) y cloruro de trimetilsililo (6,34 ml, 50,3 mmol). La reacción resultante se agitó a 82 °C durante 90 minutos. En ese punto, la reacción se templó mediante la adición de

agua (450 ml), el sólido precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó adicionalmente con CAN/agua y se secó a vacío para proporcionar 2-(7-isopropil-1,4-dioxo-3H-pirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo **16E** en forma de un sólido de color blanco (5,7 g, rendimiento del 89 %, 20,4 mmol).

- 5 Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

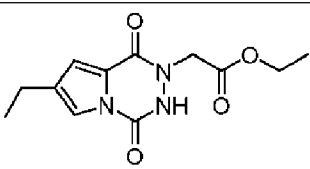
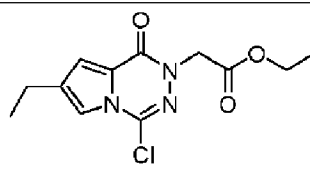
Producto intermedio	Producto
 32E	 35E

Síntesis de 2-(4-cloro-7-isopropil-1-oxo-pirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo, **17E**

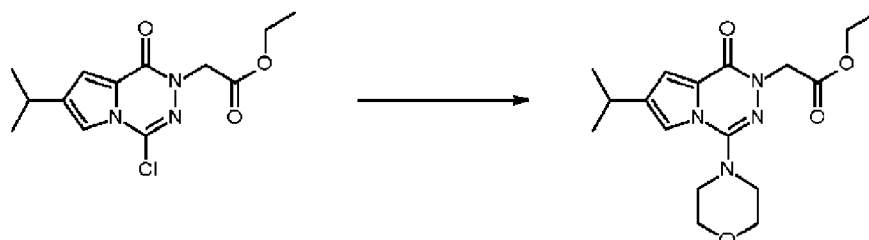


Una solución de 2-(7-isopropil-1,4-dioxo-3H-pirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo **16E** (5 g, 17,9 mmol) en POCl₃ (40 ml, 450 mmol) se calentó a 125 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trató con una solución saturada de NaHCO₃ y, a continuación, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar 2-(4-cloro-7-isopropil-1-oxo-pirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo **17E** (5,1 g, rendimiento del 95 %, 17,2 mmol) en forma de un sólido de color marrón.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

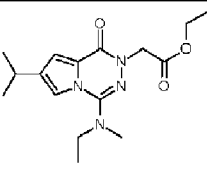
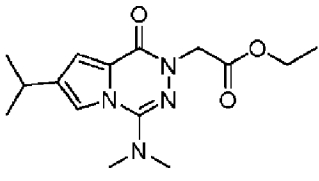
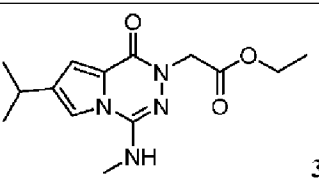
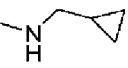
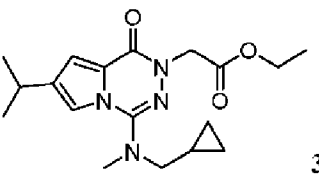
Producto intermedio	Producto
 35E	 36E

Síntesis de 2-(7-isopropil-4-morfolino-1-oxo-pirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo, **18E**

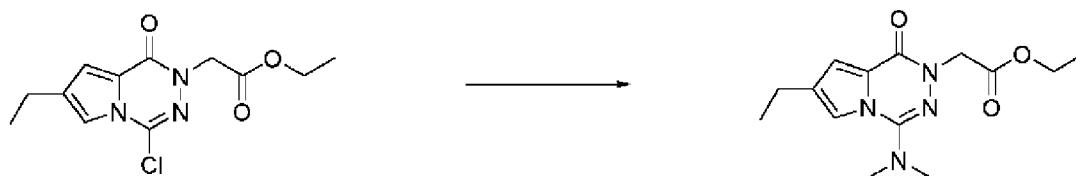


A una solución de 2-(4-cloro-7-isopropil-1-oxo-pirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo **17E** (200 mg, 0,67 mmol) en THF (4 ml) se le añadió morfolina (292 mg, 3,35 mmol). La solución resultante se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó usando cromatografía de fase inversa, eluyendo con NH₄HCO₃/H₂O/ACN para proporcionar 2-(7-isopropil-4-morfolino-1-oxo-pirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo **18E** (155 mg, rendimiento del 66 %, 0,445 mmol).

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

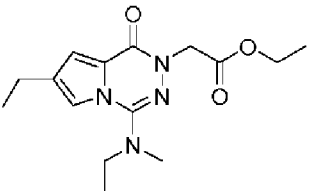
Producto intermedio	Reactivo	Producto
17E		 19E
17E	 2 M en THF	 37E
17 E	 2 M en THF	 38E
17E		 39E

Síntesis de 2-(4-(dimetilamino)-7-etil-1-oxopirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **40E**

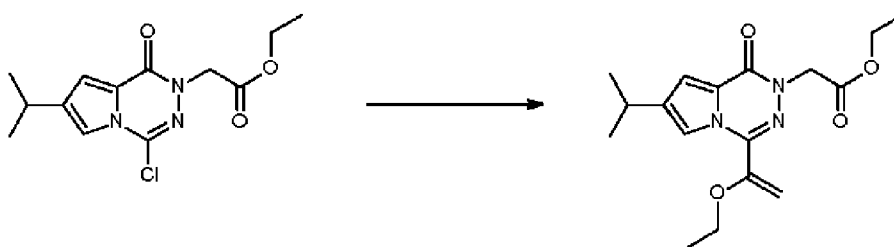


Se añadió una solución de dimetilamina 2M en THF [124-40-3] (238 μ l, 0,48 mmol) a una solución agitada de 2-(4-cloro-7-etil-1-oxopirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **36E** (90 mg, 0,32 mmol) y N,N-diisopropiletilamina[7087-68-5] (83 μ l, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. A continuación, se le añadió una solución de dimetilamina 2 M en THF[124-40-3] (476 μ l, 0,95 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 días. La mezcla se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por fase inversa (columna Phenomenex Gemini C18, 30 x 100 mm, 5 μ m; del 72 % [NH₄HCO₃ 25 mM] - 28 % de MeCN al 36 % [NH₄HCO₃ 25 mM] - 64 % de MeCN). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir 2-(4-(dimetilamino)-7-etil-1-oxopirrólo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **40E** (54 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

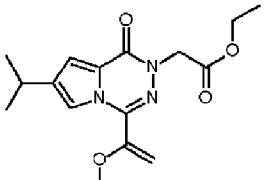
Producto intermedio	Reactivo	Producto
36E		 41E

Síntesis de 2-[4-(1-etoivinil)-7-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acetato de etilo, **20E**

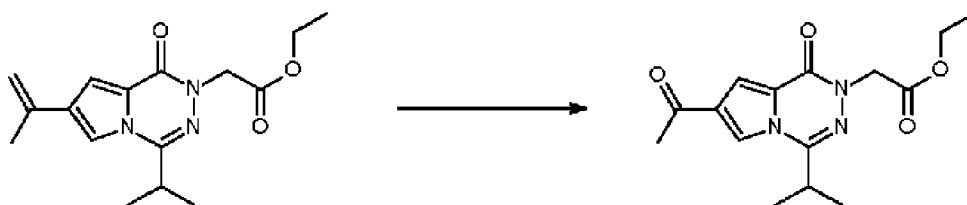


A una solución de 2-(4-cloro-7-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo **17E** (1,5 g, 5,04 mmol) en THF seco [109-99-9] (61,23 ml, 0,89 g/ml, 755,69 mmol) se le añadió bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) [53199-31-8] (0,51 g, 1,01 mmol), seguido de tributil(1-etoivinil)estaño [97674-02-7] (3,64 g, 10,08 mmol). La mezcla se agitó durante 5 horas a 90 °C. El producto bruto se evaporó a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para proporcionar 2-[4-(1-etoivinil)-7-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acetato de etilo **20E** (1,34 g, rendimiento del 79,78 %) en forma de un aceite de color marrón.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

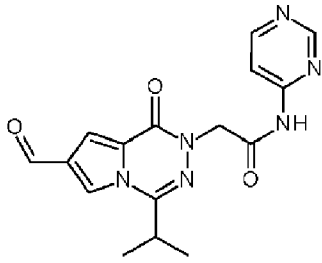
Producto intermedio	
17E	 21E

Síntesis de 2-(7-acetil-4-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo, **26E**

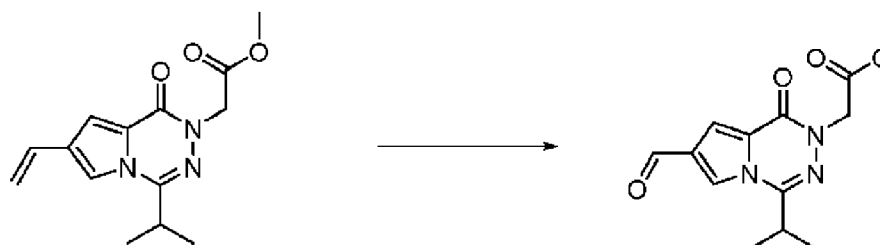


A una solución de 2-(7-isopropenil-4-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo **23E** (1600 mg, 5,3 mmol) en alcohol terc-butílico (35 ml, 363 mmol) se le añadió AD-mix-Alpha (7,35 g) y metanosulfonamida (501 mg, 5,27 mmol) y agua (35 ml). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a t.a. Después de 18 h, se le añadió peryodato de sodio (2,48 g, 11,6 mmol) y la solución resultante se agitó durante 18 h adicionales. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en salmuera (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna, eluyendo con una elución en gradiente de Hept/EtOAc (7:3 a 0:1) para dar 2-(7-acetil-4-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo, **26E** en forma de un sólido incoloro (880 mg, 55 %, 2,88 mmol).

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

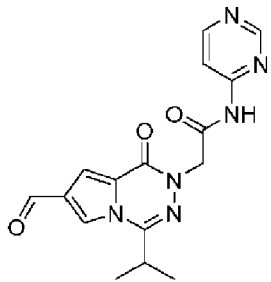
Producto intermedio	
17F	

Síntesis de 2-(7-formil-4-isopropil-1-oxopirrol-1-yl)-1,2,4-triazin-2-yl)acetato de metilo **42E**

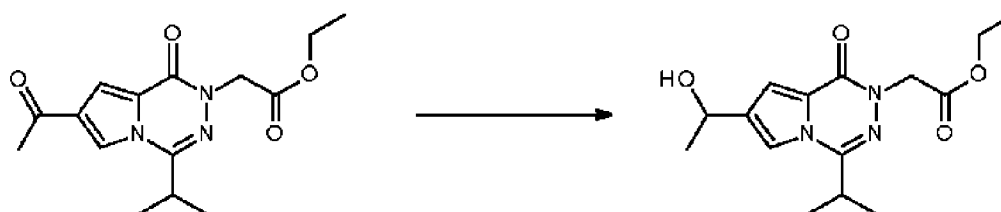


Se añadieron agua destilada (3,5 ml), seguida de peryodato de sodio [7790-28-5] (812 mg, 3,8 mmol) y tetróxido de osmio (2,5 % en tBuOH) [20816-12-0] (200 µl, 0,015 mmol) a una solución agitada de 2-(4-isopropil-1-oxo-7-vinilpirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato **31E** (311 mg, 1,13 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) en un matraz de fondo redondo y bajo N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla se trató con NaSO₃H al 10 %, se basificó con Na₂CO₃ al 10 % y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO₂, EtOAc en DCM, 5/95 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir 2-(7-formil-4-isopropil-1-oxopirrol-1-yl)-1,2,4-triazin-2(1H)-il)acetato de metilo **42E** (195 mg, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

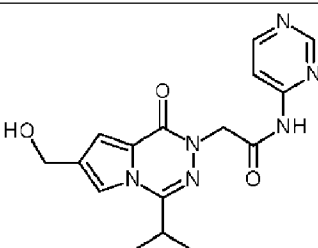
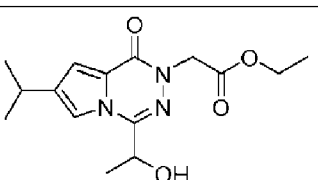
Producto intermedio	Producto
17F	

Síntesis de 2-[7-(1-hidroxietil)-4-isopropil-1-oxo-pirrol-1-yl]-1,2,4-triazin-2-il)acetato de etilo, **27E**

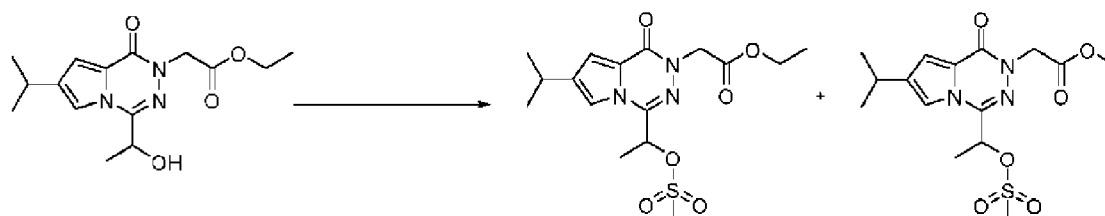


A una solución de 2-(7-acetil-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo, **26E** (100 mg, 0,328 mmol) en metanol (1,5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (18,5 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se templó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 ml), se diluyó con salmuera (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml) y las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar alcohol etílico bruto 2-[7-(1-hidroxietil)-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acetato **27E** (100 mg, 0,33 mmol, cuantitativo), que se usó sin purificación adicional.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

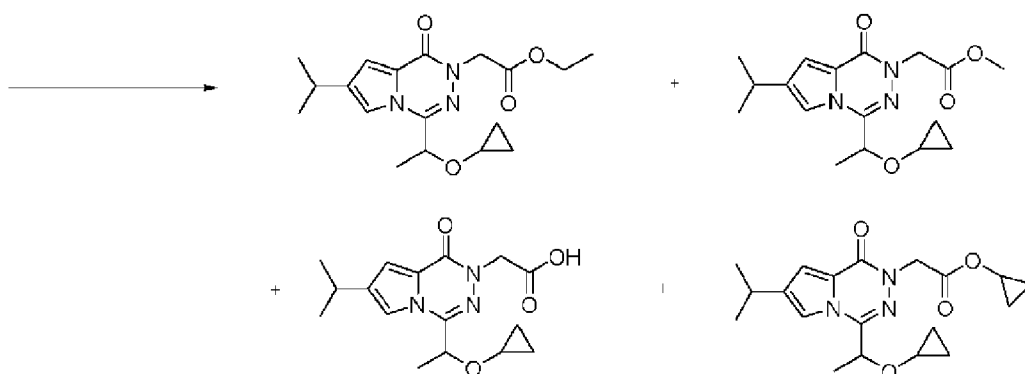
Producto intermedio	Compuesto final
41F	 12F
44E	 45E

Síntesis de 2-(7-isopropil-4-(1-((metilsulfonil)oxi)etil)-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo y 2-(7-isopropil-4-(1-((metilsulfonil)oxi)etil)-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de metilo **46E**



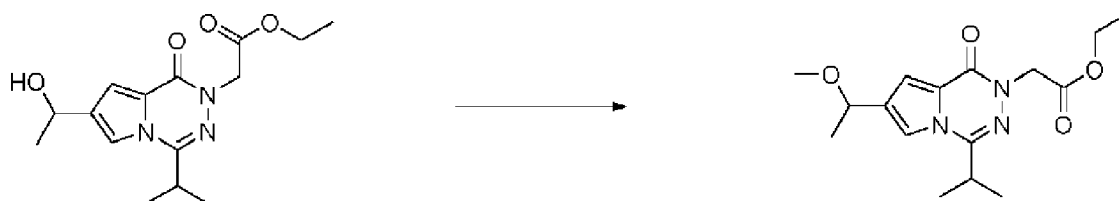
Se añadió gota a gota MsCl [124-63-0] (56,81 µl, 1,48 g/ml, 0,73 mmol) a una mezcla de 2-(4-(1-hidroxietil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **45E** (188 mg, 0,61 mmol) en DCM seco (4 ml) y TEA [121-44-8] (127,19 µl, 0,73 g/ml, 0,92 mmol) mientras se agitaba a 0 °C. Después de 30 minutos, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en una solución de NaHCO₃ y la capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se evaporó, para producir 2-(7-isopropil-4-(1-((metilsulfonil)oxi)etil)-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo y 2-(7-isopropil-4-(1-((metilsulfonil)oxi)etil)-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de metilo **46E** (220 mg).

Síntesis de **47E**



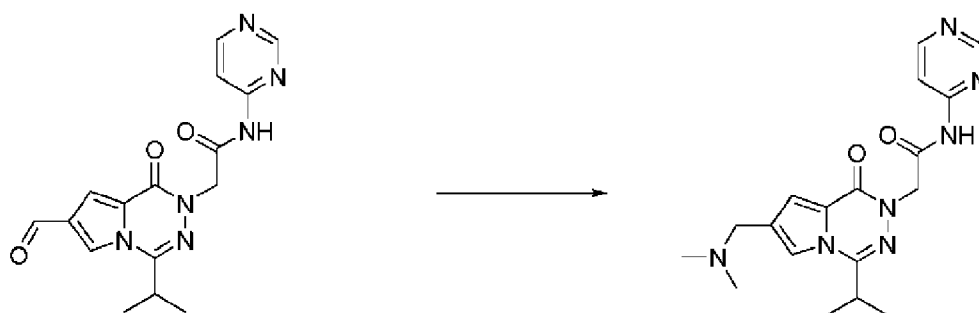
Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) [7646-69-7] (26,84 mg, 0,67 mmol) a una solución de ciclopropanol [16545-68-9] (38,97 mg, 0,67 mmol) en DMF PA, seca a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y, a continuación, se le añadió una solución de 2-(7-isopropil-4-(1-((metilsulfonyl)oxi)etil)-1-oxopirrol-1,2-d[[1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo y 2-(7-isopropil-4-(1-((metilsulfonyl)oxi)etil)-1-oxopirrol-1,2-d[[1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de metilo **46E** (199 mg) en 2 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y la mezcla **47E** se usó como producto bruto para la saponificación.

Síntesis de 2-(4-isopropil-7-(1-metoxietil)-1-oxopirrol-1,2-d[[1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **48E**



En un vial para microondas de 20 ml, se cargaron 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina [38222-83-2] (231,033 mg, 1,125 mmol) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio [420-37-1] (124,809 mg, 0,844 mmol) y se colocaron bajo nitrógeno (3 ciclos de vacío/nitrógeno). A continuación, se le añadió 2-[7-(1-hidroxietil)-4-isopropil-1-oxo-pirrol-1,2-d[[1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo **27E** (95 mg, 0,281 mmol) en forma de una solución en DCM seco (11 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se templó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (8 ml), la capa orgánica se recogió y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 8 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante FCC en Biotage (Sfar 25 g, 75 ml/min, Hept/EtOAc de 93:7 a 3:2 en 30 volúmenes de columna) para dar 2-(4-isopropil-7-(1-metoxietil)-1-oxopirrol-1,2-d[[1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **48E** en forma de un aceite incoloro (67 mg, 74 %).

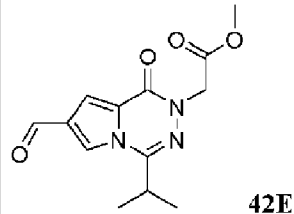
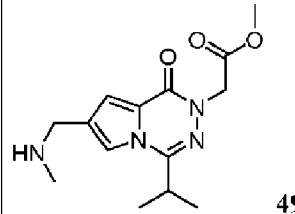
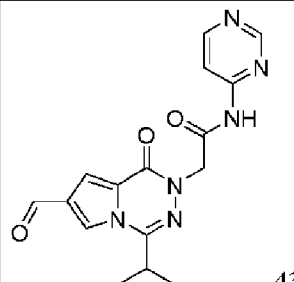
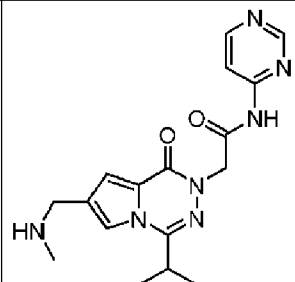
Síntesis de 2-(7-((dimetilamino)metil)-4-isopropil-1-oxopirrol-1,2-d[[1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **43F**



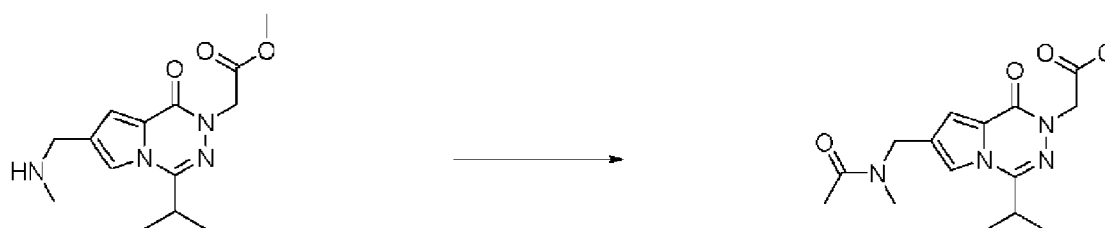
Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio [56553-60-7] (67 mg, 0,32 mmol) a una suspensión agitada de 2-(7-formil-4-isopropil-1-oxopirrol-1,2-d[[1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **41F** (59 mg, 0,17 mmol) y dimetilamina 2 M en THF [124-40-3] (0,3 ml, 0,6 mmol) en DCM (0,9 ml) en un tubo y bajo N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla se trató con Na₂CO₃ al 10 % y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida RP (columna C18, ACN en NH₄HCO₃, solución al 0,25 % en agua 5/95 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se extrajeron con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío.

para producir 2-(7-((dimetilamino)metil)-4-isopropil-1-oxopirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **43F** (22 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

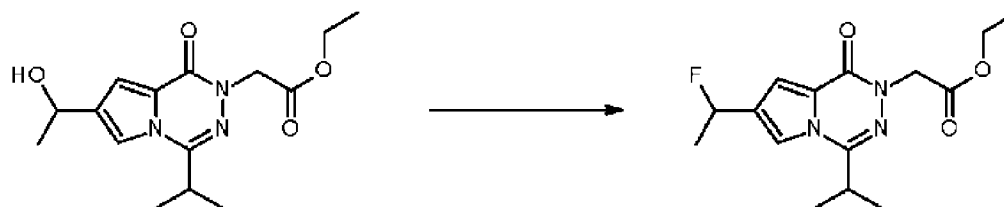
Reactivo	Producto intermedio	Producto
		
		

Síntesis de 2-(4-isopropil-7-((N-metilacetamido)metil)-1-oxopirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de metilo **50E**



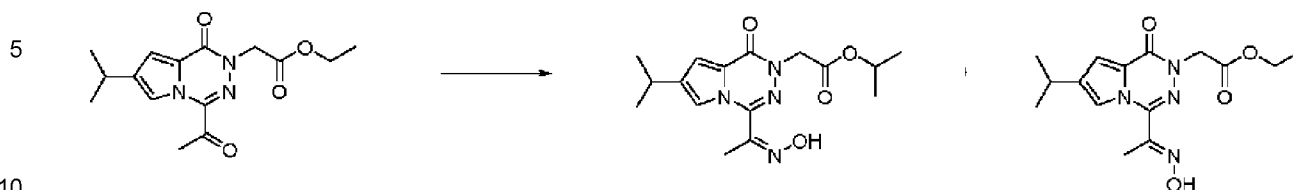
Se añadió AcCl [75-36-5] (30 µl, 0,42 mmol) a una solución agitada de 2-(4-isopropil-7-((metilamino)metil)-1-oxopirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de metilo **49E** (88 mg, 0,3 mmol) y DIPEA [7087-68-5] (83 µl, 0,48 mmol) en DCM (1,5 ml) a 0 °C en un tubo y bajo N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se trató con Na₂CO₃ al 10 % y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío para producir 2-(4-isopropil-7-((N-metilacetamido)metil)-1-oxopirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de metilo **50E** (93 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite de color naranja.

Síntesis de 2-[7-(1-fluoroetil)-4-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acetato de etilo, **28E**



A una solución de 2-[7-(1-hidroxietil)-4-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acetato de etilo, **27E** (20 mg, 0,06 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,03 ml, 2,7 M, 0,08 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se templó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 gotas) y se diluyó con DCM (5 ml) y la solución se filtró a través de una almohadilla de Na₂SO₄, lavando el tubo de reacción y la almohadilla de filtración con más DCM (5 ml). El filtrado se concentró a vacío y se usó sin purificación adicional como 2-[7-(1-fluoroetil)-4-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acetato de etilo, **28E** (20 mg, 0,06 mmol, cuantitativo).

Síntesis de 2-(4-(1-(hidroxiimino)etil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de isopropilo y 2-(4-(1-(hidroxiimino)etil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **51E** (mezcla E/Z)

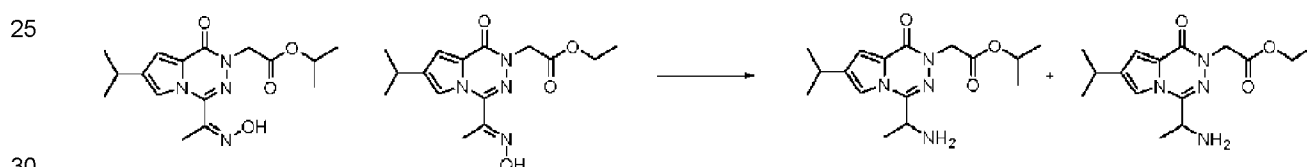


Se agitó 2-(4-acetil-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **44E** (670 mg, 2,19 mmol) en THF (17,86 ml), se le añadió clorhidrato de hidroxilamina [5470-11-1] (167,73 mg, 2,41 mmol), se le añadió isopropóxido de titanio (IV) [546-68-9] (1,3 ml, 0,96 g/ml, 4,39 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 60 °C y, a continuación, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadieron 1 ml de agua y 10 ml de MeOH y 10 ml de DCM, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Los sólidos se filtraron y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice, eluyente MeOH en DCM, del 0 al 2 %. Las fracciones puras se evaporaron para producir 2-(4-(1-(hidroxiimino)etil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de isopropilo y 2-(4-(1-(hidroxiimino)etil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **51E** (320 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15

20

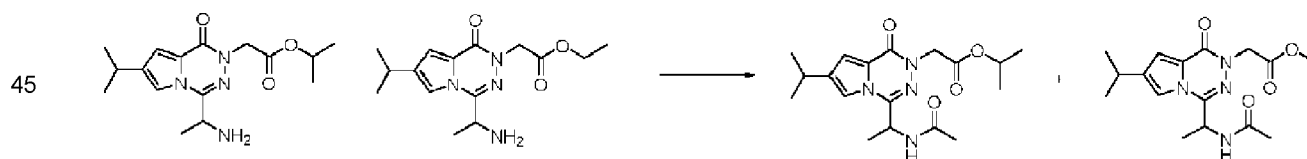
Síntesis de 2-(4-(1-aminoetil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de isopropilo y 2-(4-(1-aminoetil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **52E**



Una mezcla de 2-(4-(1-(hidroxiimino)etil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de isopropilo y 2-(4-(1-(hidroxiimino)etil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **51E** (mezcla E/Z) (300 mg, 0,9 mmol) y RaNi [7440-02-0] (2,76 mg, 0,047 mmol) en EtOH (25,02 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente con hidrógeno (1,81 mg, 0,9 mmol) durante 48 h. El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó en una columna con sílice, eluyente: MeOH en DCM, del 0 al 4 % para obtener 2-(4-(1-aminoetil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de isopropilo y 2-(4-(1-aminoetil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **52E**.

35

Síntesis de 2-(4-(1-acetamidoetil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de isopropilo y 2-(4-(1-acetamidoetil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **53E**

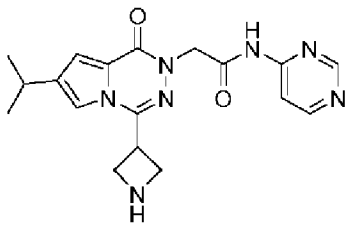
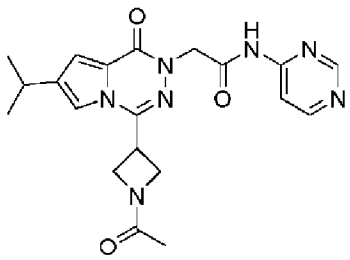


Se añadió anhídrido acético [108-24-7] (44,26 µl, 1,08 g/ml, 0,46 mmol) a una solución agitada de 2-(4-(1-aminoetil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de isopropilo y 2-(4-(1-aminoetil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **52E** (99 mg, 0,31 mmol) y trietilamina [121-44-8] (108,76 µl, 0,73 g/ml, 0,77 mmol) en DCM anhidro (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se usó sin purificación adicional como 2-(4-(1-acetamidoetil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de isopropilo y 2-(4-(1-acetamidoetil)-7-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **53E** (100 mg, rendimiento del 89 %).

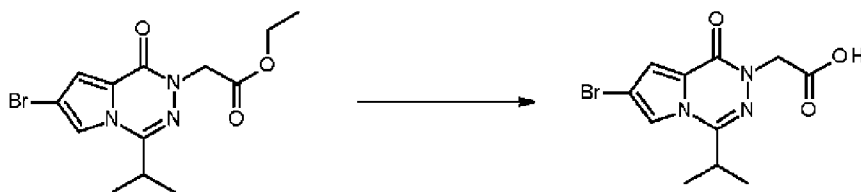
55

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

60

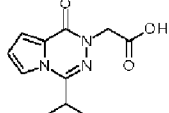
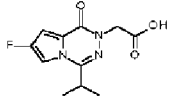
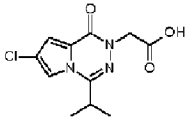
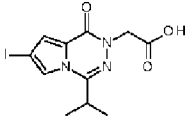
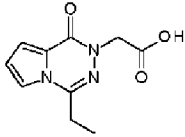
Producto intermedio E- X	Producto intermedio A-X
 45F	 46F

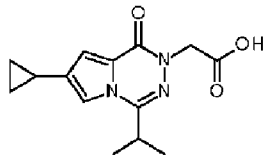
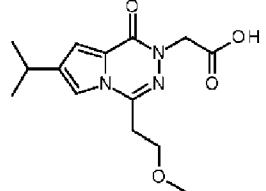
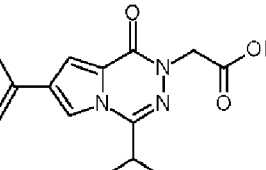
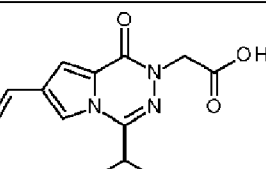
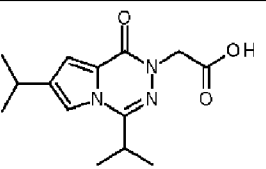
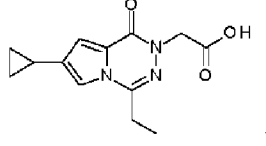
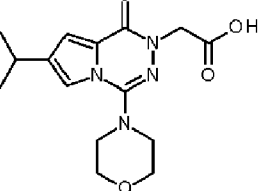
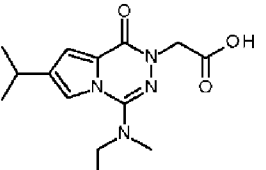
Síntesis del ácido 2-(7-bromo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acético, **1A**

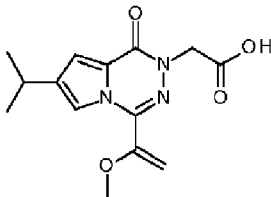
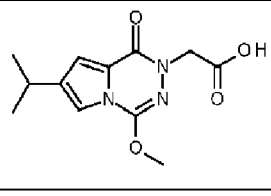
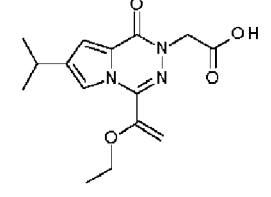
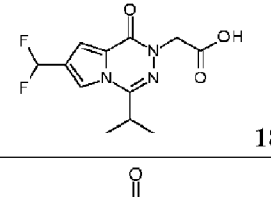
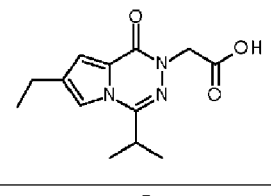
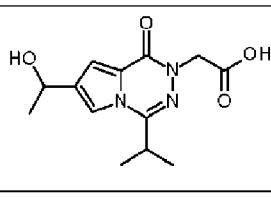
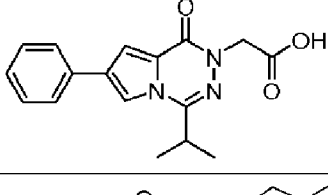
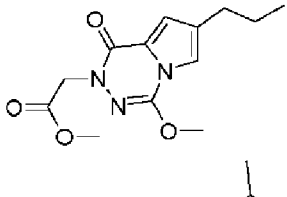
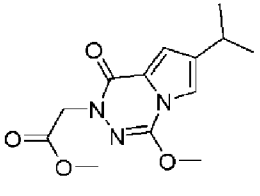
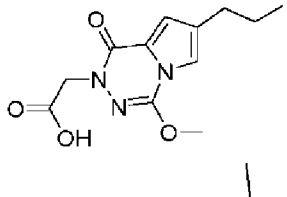
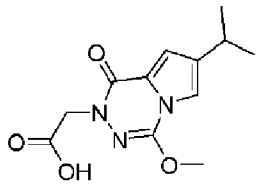


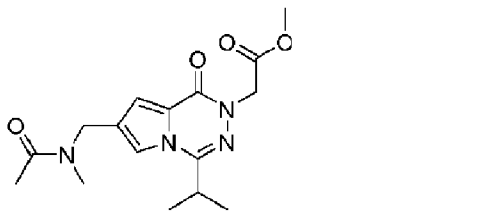
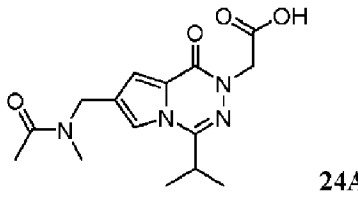
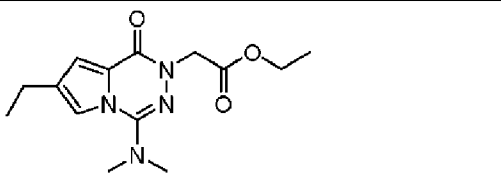
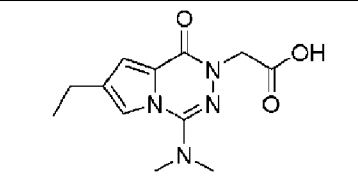
A una solución de 2-(7-bromo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acetato de etilo **1E** (1,82 g, 5,56 mmol) en THF (20 ml) y agua (6,2 ml) se le añadió LiOH (265 mg, 11 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con una solución de HCl 1 N, lo que dio como resultado la formación de un precipitado blanco, que se filtró y se lavó con agua para proporcionar ácido 2-(7-bromo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acético **1A** (1,74 g, 92 %, 5,12 mmol).

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

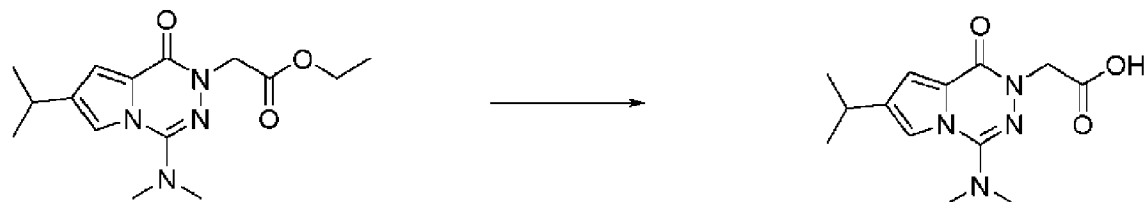
Producto intermedio E- X	Producto intermedio A-X
2E	 2A
3E	 3A
4E	 4A
5E	 5A
8E	 6A

Producto intermedio E- X	Producto intermedio A-X
12E	 7A
11E	 8A
23E	 9A
24E	 10A
14E	 11A
13E	 12A
18E	 13A
19E	 14A

Producto intermedio E- X	Producto intermedio A-X
21E	 15A
10E	 16A
20E	 17A
15E	 18A
25E	 19A
27E	 20A
29E	 22A
  30E	  23A

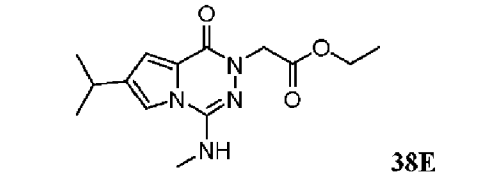
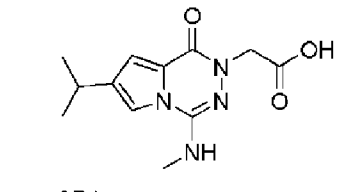
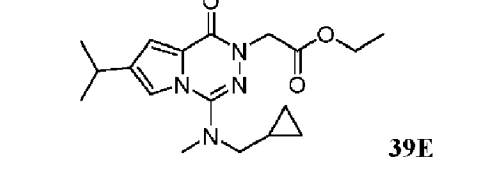
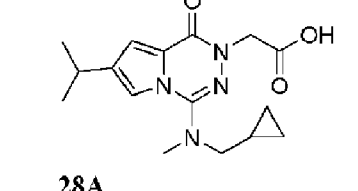
Producto intermedio E- X	Producto intermedio A-X
 50E	 24A
 40E	 25A

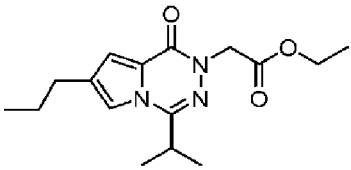
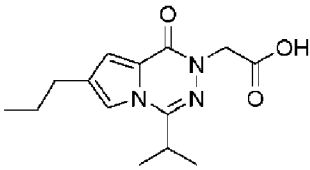
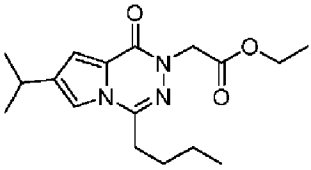
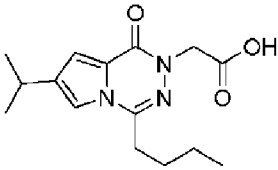
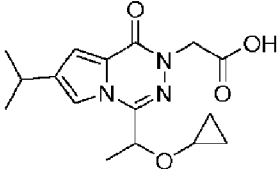
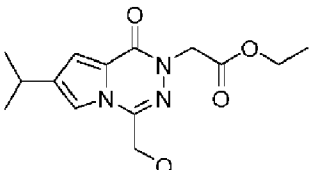
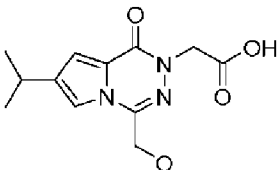
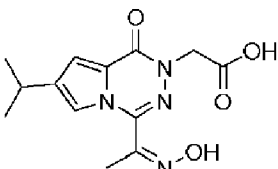
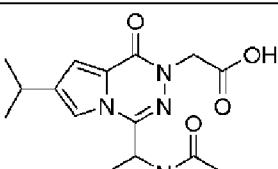
Síntesis del ácido 2-(4-(dimetilamino)-7-isopropil-1-oxopirrololo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acético **26A**

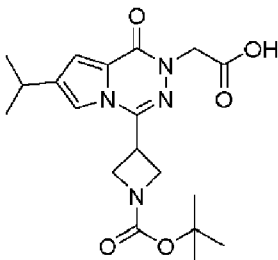


Una mezcla de 2-(4-(dimetilamino)-7-isopropil-1-oxopirrololo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acetato de etilo **37E** (160 mg, 0,52 mmol), NaOH (1 M en H₂O) [1310-73-2] (783,38 µl, 1 M, 0,78 mmol) en THF (1976,17 µl) y agua destilada (1,98 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió HCl 1 N (0,783 ml) y la mezcla se evaporó hasta que quedó agua. El residuo se secó en el horno a vacío para producir ácido 2-(4-(dimetilamino)-7-isopropil-1-oxopirrololo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)acético **26A** (150 mg, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.

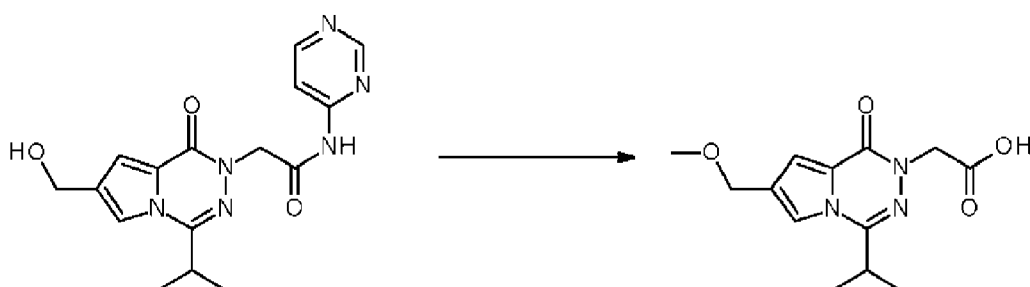
Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

Producto intermedio E- X	Producto intermedio A-X
 38E	 27A
 39E	 28A

Producto intermedio E- X	Producto intermedio A-X
 33E	 Disolvente: MeOH 29A
 54E	 30A
47E	 31A
 34E	 32A
51E	 33A
53E	 34A

Producto intermedio E- X	Producto intermedio A-X
55E	 35A

Síntesis del ácido 2-[4-isopropil-7-(metoximetil)-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acético **21A**



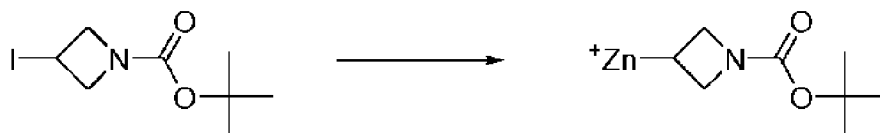
A una solución agitada de 2-[7-(hidroximetil)-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida **38F** (93 mg, 0,27 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de tionilo (72 μ l, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se le añadió una solución de metóxido de sodio (1 ml, 5,4 M, 5,4 mmol). La solución resultante se agitó a t.a. durante 16 h. El disolvente se evaporó a vacío. La mezcla se acidificó cuidadosamente con HCl 1 N (pH de 2) y se extrajo con DCM/iPrOH (9/1). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para producir ácido 2-[4-isopropil-7-(metoximetil)-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acético **21A** (75 mg, 0,269, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de (1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)zinc (II) **2D**



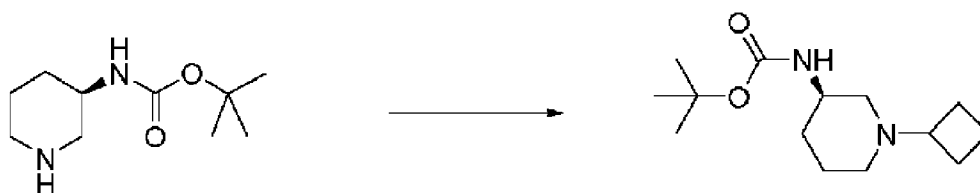
Se bombeó una solución de 4-yodopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo [301673-14-3] (1000 mg, 3,21 mmol) en THF (6,4 ml) usando una bomba de jeringa a través de una columna que contenía Zn a 0,5 ml/min y a 40 °C. La solución final **2D** se recogió y se usó sin purificación adicional. (8,5 ml; 0,31 M).

Síntesis de (1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)zinc (II) **3D**



Se bombeó una solución de 3-yodoazetidin-1-carboxilato de terc-butilo [254454-54-1] (1902,49 mg, 6,72 mmol) en LiCl 0,5 M en THF [7447-41-8] (19,02 ml, 0,5 M, 9,51 mmol) a través de una columna que contenía Zn activado (29,32 g, 448,44 mmol) a 0,5 ml/min a 40 °C. La solución se recogió en una atmósfera de nitrógeno y esta solución **3D** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de (R)-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo **4D**



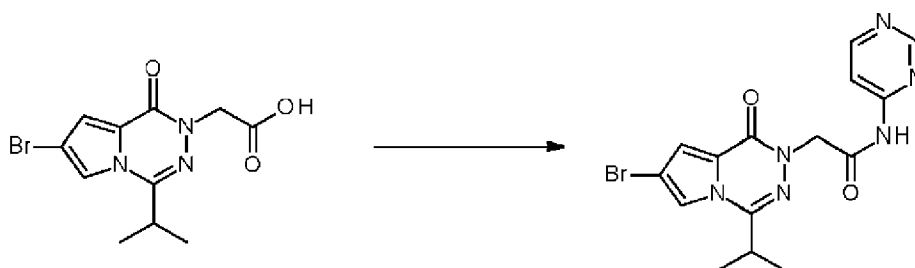
Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio [56553-60-7] (19,84 g, 93,62 mmol) a una mezcla de (R)-3-(boc-amino)piperidina [309956-78-3] (12,5 g, 62,41 mmol) y ciclobutanona [1191-95-3] (5,25 g, 74,89 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. Se añadieron agua y NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice; MeOH-NH₃ en DCM, 0 al 4 %). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir (R)-1-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo **4D** (12,9 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis de (R)-1-ciclobutilpiperidin-3-amina **5D**



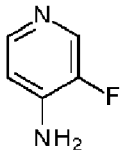
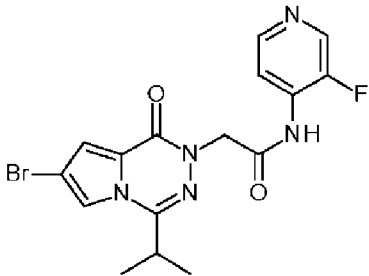
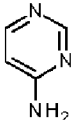
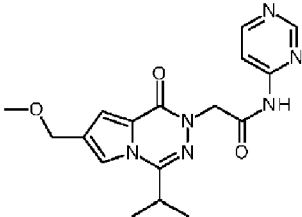
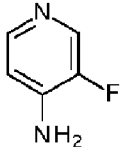
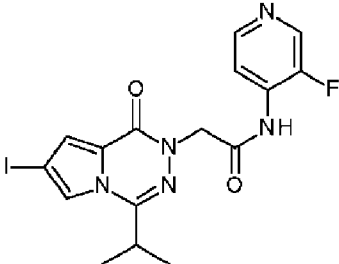
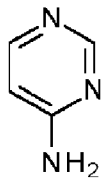
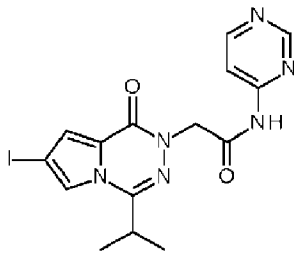
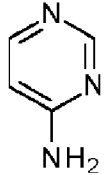
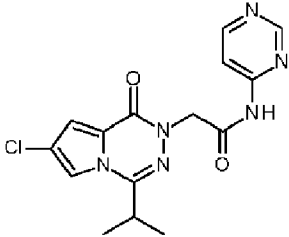
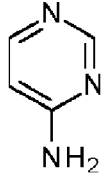
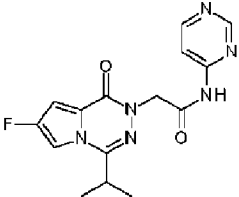
Una mezcla de (R)-1-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo **4D** (12,9 g, 50,71 mmol), HCl/dioxano, 4 N (154,8 ml, 4 M, 619,2 mmol) y 1,4-dioxano (154,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en una solución saturada de K₂CO₃ y DCM. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir (R)-1-ciclobutilpiperidin-3-amina **5D** (6,7 g, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite de color naranja.

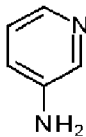
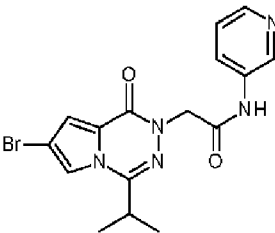
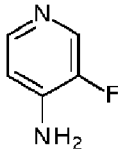
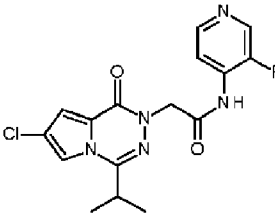
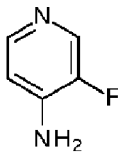
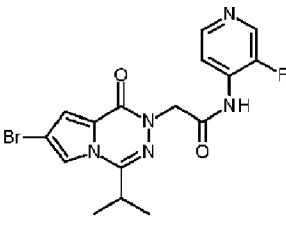
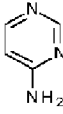
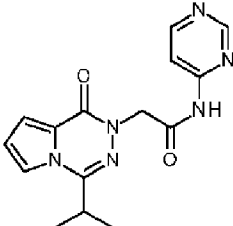
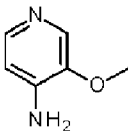
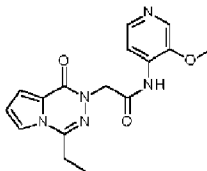
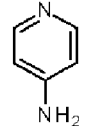
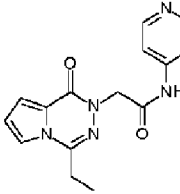
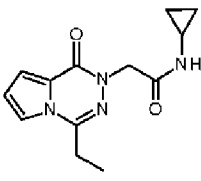
Síntesis de 2-(7-bromo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **1F**

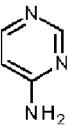
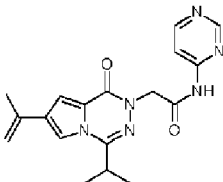
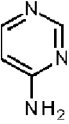
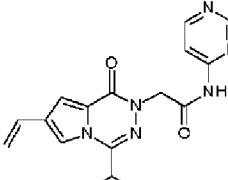
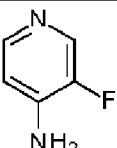
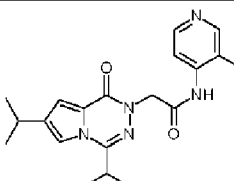
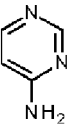
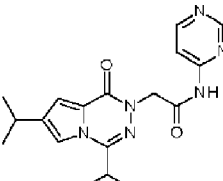
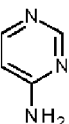
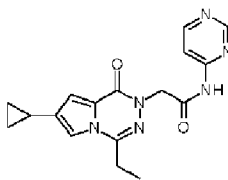
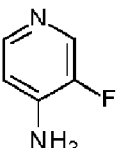
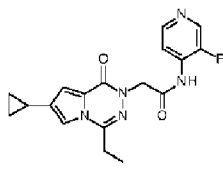
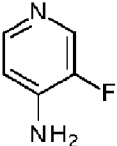
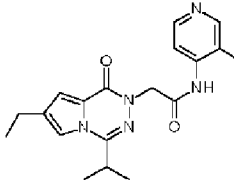
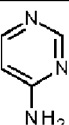
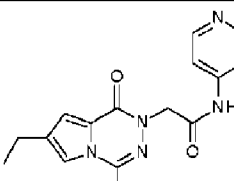


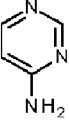
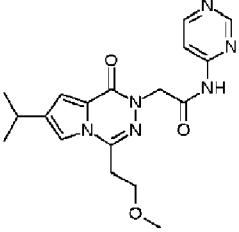
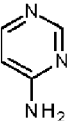
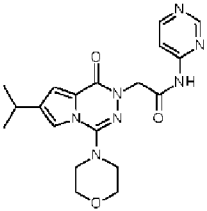
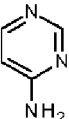
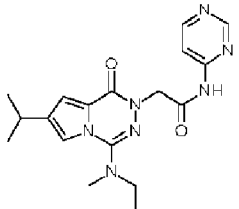
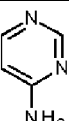
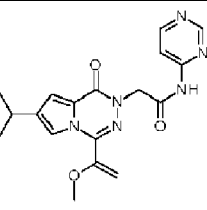
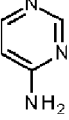
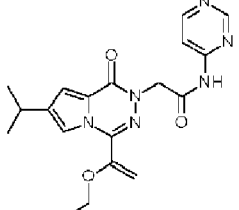
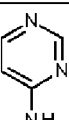
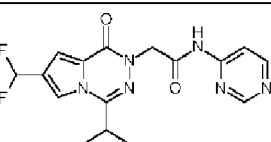
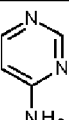
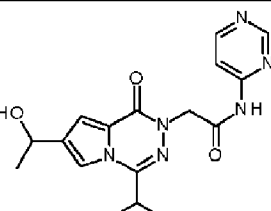
A una solución de ácido 2-(7-bromo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)acético **1A** (1,6 g, 5,12 mmol) en DCM (33 ml) y trietilamina (2,85 ml, 20,5 mmol) se le añadió anhídrido 1-propanofosfónico (7,67 ml, 12,8 mmol), seguido de 4-aminopirimidina (633 mg, 6,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se templó mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM, las fracciones orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una elución en gradiente de heptano: EtOAc (de 85:15 a 0:100) para proporcionar 2-(7-bromo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **1F** (2,05 g, 4,35 mmol, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

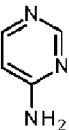
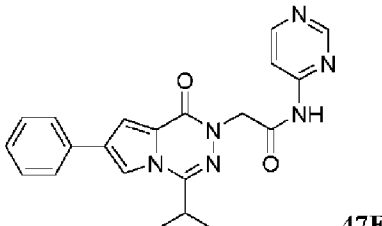
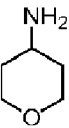
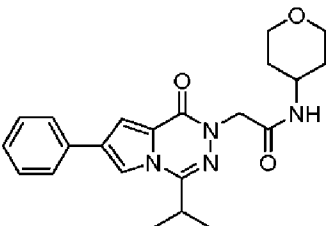
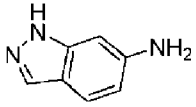
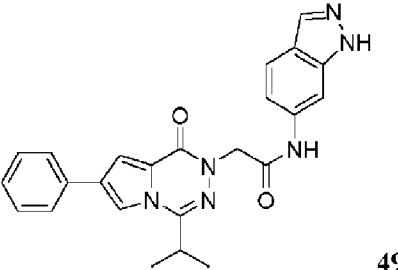
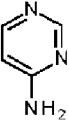
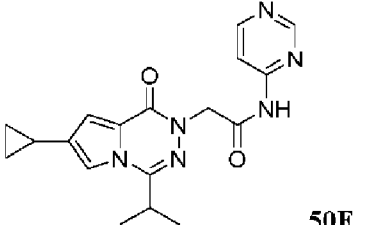
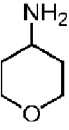
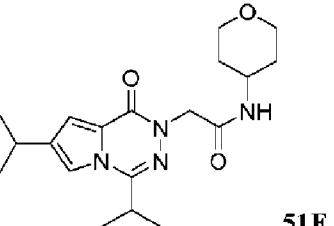
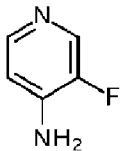
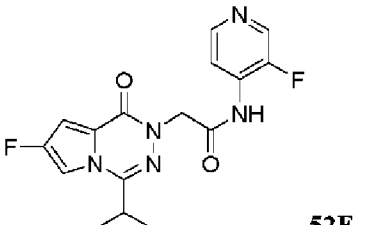
Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado (donde el reactivo representa la amina y el producto intermedio XX representa **1A** o un producto intermedio análogo).

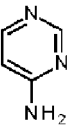
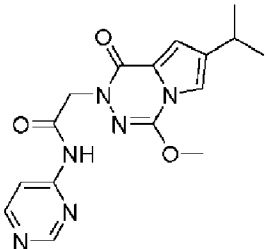
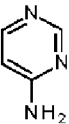
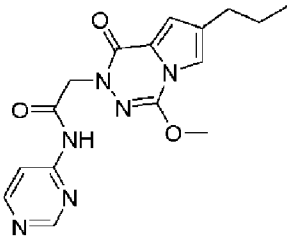
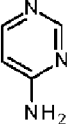
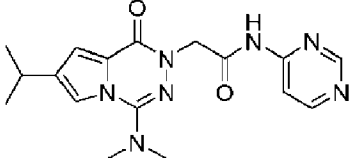
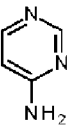
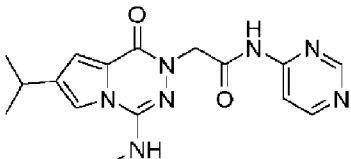
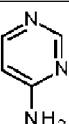
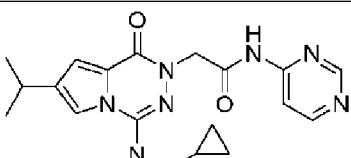
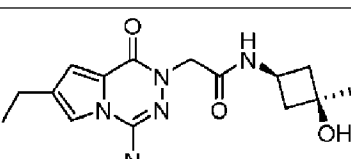
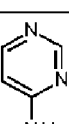
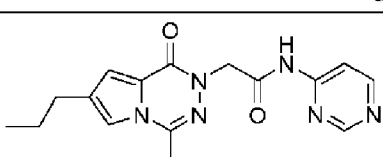
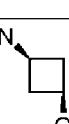
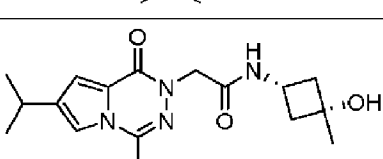
Reactivo	Producto intermedio XX	Compuesto final
	1A	 2F
	21A	 3F
	5A	 4F
	5A	 5F
	4A	 6F
	3A	 7F

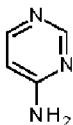
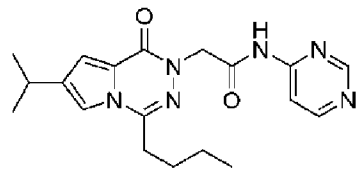
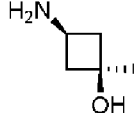
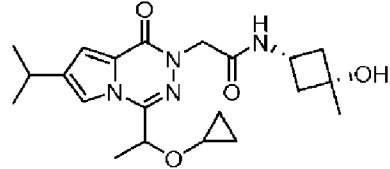
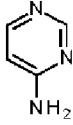
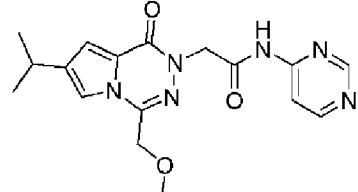
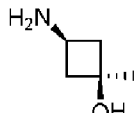
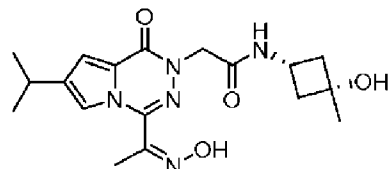
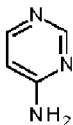
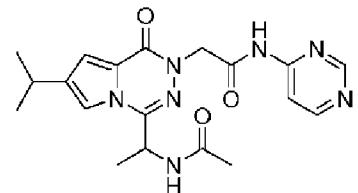
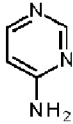
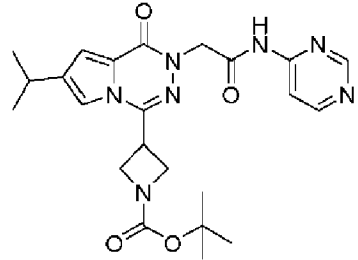
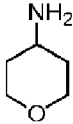
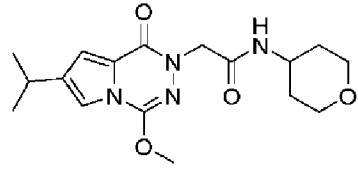
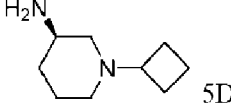
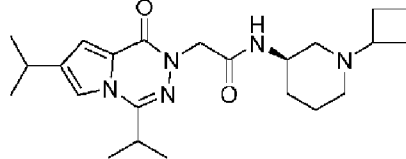
Reactivo	Producto intermedio XX	Compuesto final
	1A	 8F
	4A	 9F
	1A	 10F
	2A	 11F
	6A	 13F
	6A	 14F
	6A	 15F

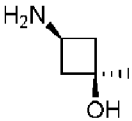
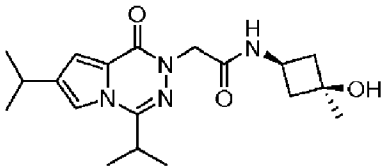
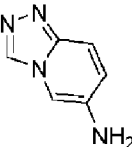
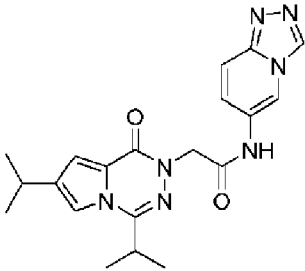
Reactivo	Producto intermedio XX	Compuesto final
	9A	 16F
	10A	 17F
	11A	 18F
	11A	 19F
	12A	 20F
	12A	 21F
	19A	 22F
	19A	 23F

Reactivo	Producto intermedio XX	Compuesto final
	8A	 24F
	13A	 25F
	14A	 26F
	15A	 27F
	17A	 28F
	18A	 29F
	20A	 38F

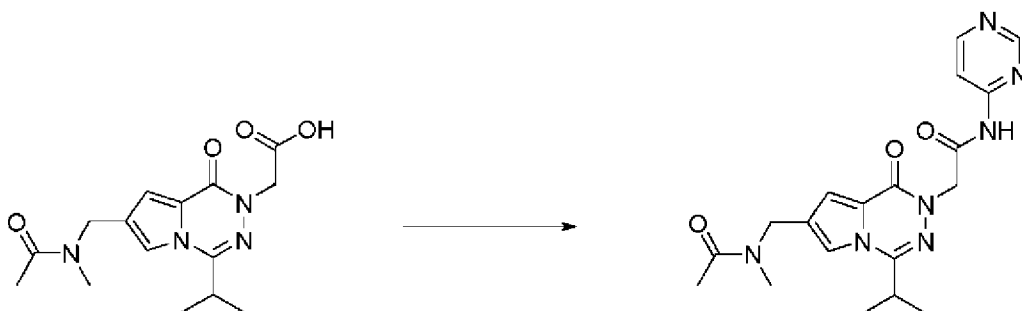
Reactivo	Producto intermedio XX	Compuesto final
	22A	 47F
	22A	 48F
	22A	 49F
	7A	 50F
	11A	 51F
	3A	 52F

Reactivo	Producto intermedio XX	Compuesto final
5 	23A	 53F
10 	23A	 54F
15 	26A	 55F
20 	27A	 56F
25 	28A	 57F
30 	25A	 58F
35 	29A	 59F
40 	30A	 60F

Reactivo	Producto intermedio XX	Compuesto final
	30A	 61F
	31A	 62F
	32A	 63F
	33A	 64F
	34A	 65F
	35A	 56E
	16A	 66F
 5D	11A	 67F

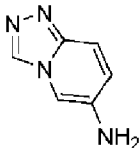
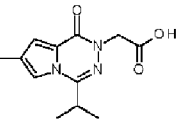
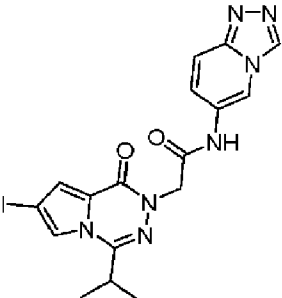
Reactivo	Producto intermedio XX	Compuesto final
	11A	 68F
	11A	 69F

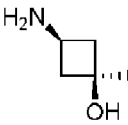
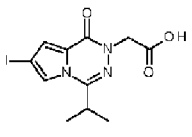
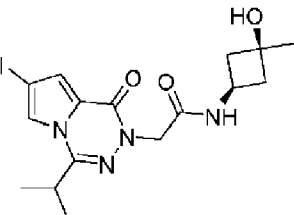
Síntesis de N-((4-isopropil-1-oxo-2-(2-oxo-2-(pirimidin-4-ilamino)etil)-1,2-dihidropirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-7-il)metil)-N-metilacetamida **70F**



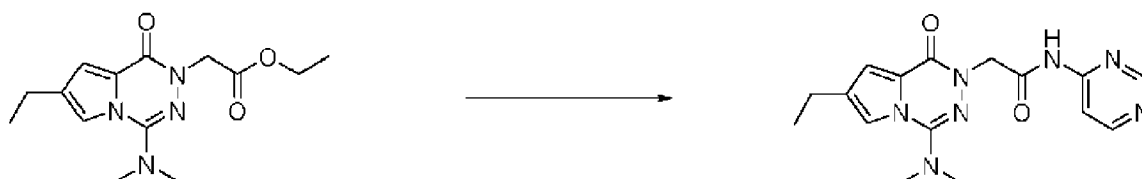
Se añadieron pirimidin-4-amina [591-54-8] (32 mg, 0,34 mmol), seguida de HATU [148893-10-1] (120 mg, 0,32 mmol) y Et3N [121-44-8] (86 µl, 0,62 mmol) a una solución agitada de 2-(4-isopropil-7-((N-metilacetamido)metil)-1-oxopirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H-il)acético **24A** (65 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 ml) en un tubo y bajo N₂. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 horas. La mezcla se trató con Na₂CO₃ al 10 % y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NH₄Cl al 20 % y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida RP (columna C18, ACN en solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 10/90 a 100/0) y mediante RP HPLC (fase estacionaria: columna C18 Xbridge, 30 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: gradiente del 85 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 15 % de CH₃CN al 55 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 45 % de CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y se extrajeron con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para producir N-((4-isopropil-1-oxo-2-(2-oxo-2-(pirimidin-4-ilamino)etil)-1,2-dihidropirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-7-il)metil)-N-metilacetamida **70F** (18 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado (donde el reactivo representa la amina y el producto intermedio XX representa **5A** o un producto intermedio análogo).

Reactivo	Producto intermedio XX	Compuesto final
	 5A	 71F

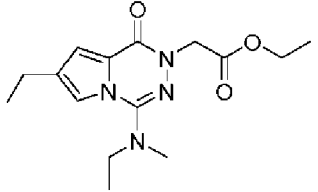
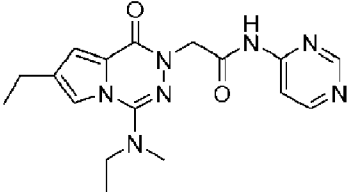
Reactivo	Producto intermedio XX	Compuesto final
	 5A	 72F

Síntesis de 2-(4-(dimetilamino)-7-etil-1-oxopirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **73F**

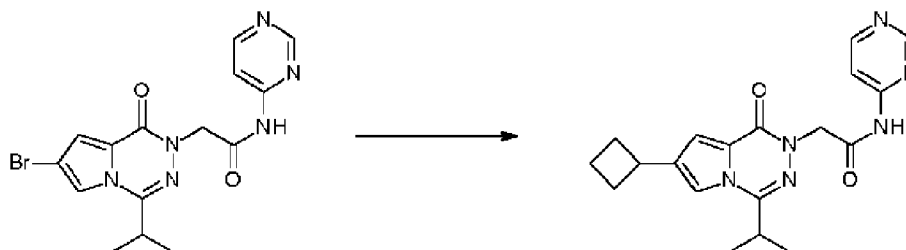


Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF) [1068-55-9] (0,22 ml, 0,44 mmol) a una solución agitada de 2-(4-(dimetilamino)-7-etil-1-oxopirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il) acetato de etilo **40E** (54 mg, 0,18 mmol) y 4-aminopirimidina [591-54-8] (23 mg, 0,24 mmol) en THF anhidro (4 ml) bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua a 0 °C y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, 12 g; DCM:MeOH [9:1] en DCM, 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir 2-(4-(dimetilamino)-7-etil-1-oxopirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **73F** (46 mg, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

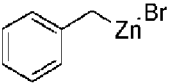
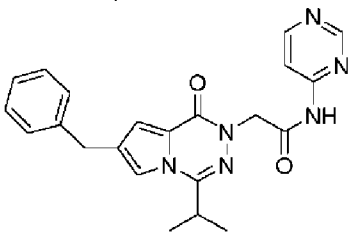
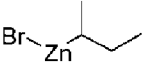
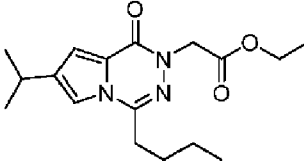
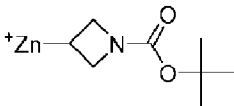
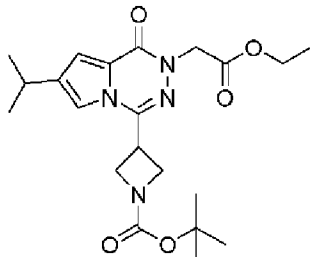
Reactivo	Compuesto final
 41E	 74F

Síntesis de 2-(7-ciclobutil-4-isopropil-1-oxo-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **30F**.

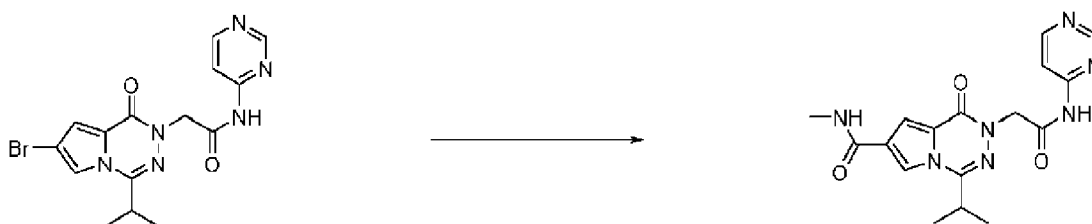


A una solución de 2-(7-bromo-4-isopropil-1-oxo-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **1F** (150 mg, 0,383 mmol) en THF (3,9 ml) se le añadió bromuro de ciclobutil-zinc (2,9 ml, 1,15 mmol, 0,39 M) y bis[tris(terc-butil)fosina]paladio (19,5 mg, 0,038 mmol). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se templó mediante la adición de unas gotas de agua. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de Celite y se enjuagó con DCM y MeOH, después se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Fase estacionaria: columna YMC 40 g, 25 µm; fase móvil: ACN en solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 10/90 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir 2-(7-ciclobutil-4-isopropil-1-oxo-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **30F** en forma de un sólido de color blanco. (65 mg, rendimiento del 46 %, 0,177 mmol).

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

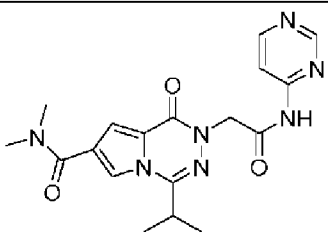
Reactivo	Producto intermedio	Compuesto final
	1F	 75F
	1E	 54E
 3D	17E	 55E

Síntesis de 4-isopropil-N-metil-1-oxo-2-(2-oxo-2-(pirimidin-4-ilamino)etil)-1,2-dihidropirrol[1,2-d][1,2,4]triazina-7-carboxamida **76F**

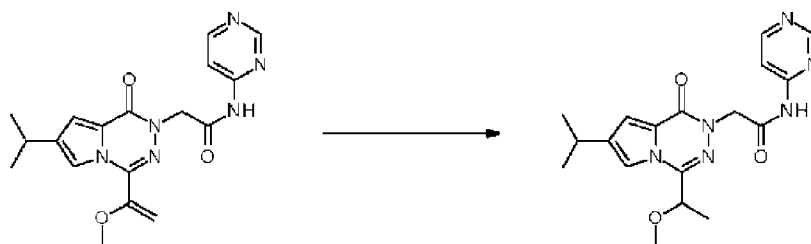


En un vial para microondas cargado con 2-(7-bromo-4-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **1F** (200 mg, 0,49 mmol), trans-bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) [172418-32-5] (46 mg, 0,049 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio [131274-22-1] (14 mg, 0,049 mmol) y hexacarbonilmolibdeno (0) [13939-06-5] (256 mg, 0,97 mmol) se añadió THF (5 ml). A continuación, se añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno [6674-22-2] (222 mg, 1,46 mmol) y metilamina [74-89-5] (0,49 ml, 0,97 mmol). La mezcla se agitó a 150 °C durante 20 minutos y bajo irradiación de microondas. El producto bruto se filtró sobre una almohadilla de Celite y los elementos volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (fase estacionaria: columna YMC 40 g, 25 µm; fase móvil: ACN en solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 0/100 a 50/50) y, a continuación, mediante HPLC de fase inversa (fase estacionaria: columna C18 Xbridge, 30 × 100 mm, 5 µm; fase móvil: gradiente del 98 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 2 % de CH₃CN al 70 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 30 % de CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para producir 4-isopropil-N-metil-1-oxo-2-(2-oxo-2-(pirimidin-4-ilamino)etil)-1,2-dihidropirrol[1,2-d][1,2,4]triazina-7-carboxamida **76F** (15 mg, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

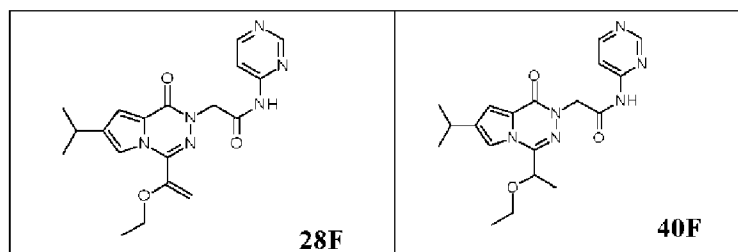
Reactivo	Compuesto final
	 77F

Síntesis de 2-[7-isopropil-4-(1-metoxietil)-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida, **31F**

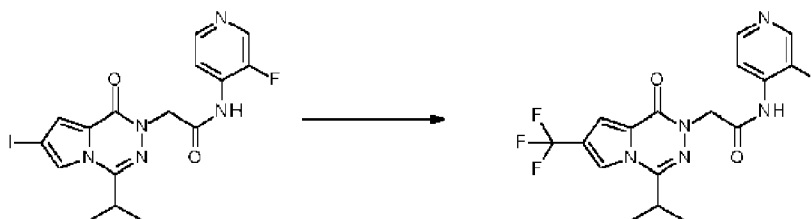


A una solución de 2-[7-isopropil-4-(1-metoxivinil)-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida **27F** (130 mg, 0,35 mmol) en MeOH ([67-56-1] (89,97 ml, 0,79 g/ml, 2218,14 mmol) se le añadió Pd/C (10 %), la solución resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía RP HPLC (eluyente: NH₄HCO₃/ ACN). Las fracciones puras se evaporaron para producir 2-[7-isopropil-4-(1-metoxietil)-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida **31F** (90 mg, rendimiento del 68,85 %, 0,24 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

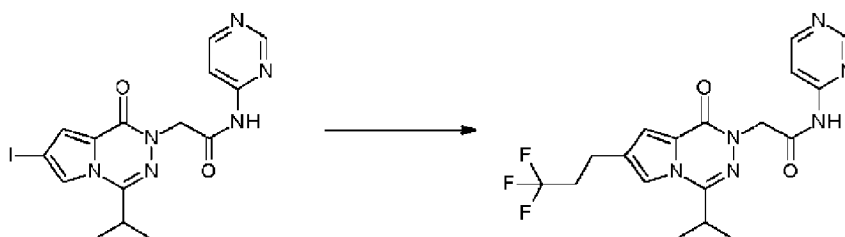
Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.



Síntesis de N-(3-fluoro-4-piridil)-2-[4-isopropil-1-oxo-7-(trifluorometil)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acetamida **32F**



A una solución de N-(3-fluoro-4-piridil)-2-[4-isopropil-1-oxo-7-(trifluorometil)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acetamida **4F** (300 mg, 0,736 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió yodo de cobre (I) [7681-65-4] (700,989 mg, 3,681 mmol) y metil-2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato [680-15-9] (468,602 µl, 1,509 g/ml, 3,681 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla bruta se repartió entre una solución acuosa de NH₃ al 25 % (80 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una elución en gradiente de Hept/EtOAc de 93:7 a 7:3. Para dar la N-(3-fluoro-4-piridil)-2-[4-isopropil-1-oxo-7-(trifluorometil)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acetamida **32F** en forma de un aceite incoloro (188 mg, 77 %, 2,84 mmol).

Síntesis de 2-[4-isopropil-1-oxo-7-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida **33F**

Una solución de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (205 mg, 0,92 mmol) en THF (2,7 ml) y una solución de 2-(7-yodo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **5F** (20 mg, 0,0468 mmol), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio(II) (3,78 mg, 0,0047 mmol) en DMF (1 ml) se bombearon a 0,25 ml/min en Vaportec (reactor 1: 40 °C y reactor 2: 80 °C; el tiempo de residencia fue de 20 min. Después de lo cual, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DCM/NH₄Cl (solución acuosa al 20 %) (1:1) y se filtró a través de un cartucho HM-N, después de lo cual el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (fase estacionaria: columna C18 Xbridge, 190 x 100, 5 µm; fase móvil: gradiente del 80 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 20 % de CH₃CN al 0 % de solución acuosa de NH₄HCO₃ al 0,25 % en CH₃CN) para proporcionar 2-[4-isopropil-1-oxo-7-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida **33F** (0,9 mg, 0,0022 mmol).

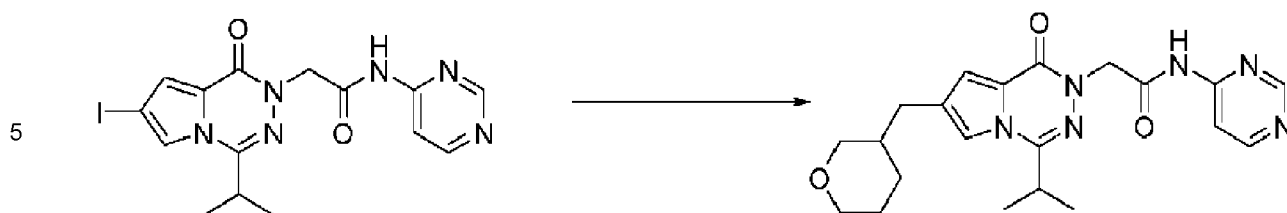
Síntesis de 2-(7-(3-fluoropropil)-4-isopropil-1-oxopirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **78F**

En el Vapourtec automatizado se colocaron dos soluciones: 1-fluoro-3-yodopropano [462-40-8] (0,94 mmol) en THF (2 ml) y 2-(7-yodo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **5F** (20,5 mg, 0,047 mmol) y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (4 mg, 0,0047 mmol) en DMF (1 ml) y las soluciones se bombearon a 0,25 ml (reactor 1: 40 °C, reactor 2: 100 °C (t.a.: 10 min), presión >5 bar; bobina de 5 ml no irradiada). El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó y el producto bruto se volvió a disolver en DCM/NH₄Cl al 20 %, 2 ml (1:1) y se filtró usando un cartucho Isolute HM-N y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se sometió a HTP y se purificó mediante HPLC de fase inversa (fase estacionaria: columna C18 XBridge, 190 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: gradiente del 80 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 20 % de CH₃CN al 0 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 100 % de CH₃CN), para producir 2-(7-(3-fluoropropil)-4-isopropil-1-oxopirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **78F** (3 mg, rendimiento del 17 %).

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

Reactivo	Producto final
	79F

Síntesis de 2-(4-isopropil-1-oxo-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **80F**



10 En el Vapourtec automatizado se colocaron dos soluciones: 3-(yodometil)tetrahydro-2H-pirano [32730-60-2] (226 mg, 1 mmol) en THF (2 ml) y 2-(7-yodo-4-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **5F** (33 mg, 0,075 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio [32005-36-0] (2 mg, 0,037 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(n,n-dimetilamino)bifenilo [1160556-64-8] (3 mg, 0,0075 mmol) en DMF (1 ml) y la solución se bombeó a 0,25 ml (reactor 1: 40 °C, reactor 2: 100 °C (t.a.: 10 min), presión >5 bar; bobina de 5 ml no irradiada). El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó y el producto bruto se volvió a disolver en DCM/NH₄Cl al 20 %, 2 ml (1:1) y se filtró usando un cartucho Isolute HM-N y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (fase estacionaria: columna C18 XBridge, 190 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: gradiente del 80 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 20 % de CH₃CN al 0 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 100 % de CH₃CN), para producir 2-(4-isopropil-1-oxo-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **80F** (1,4 mg, rendimiento del 5 %).

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

25

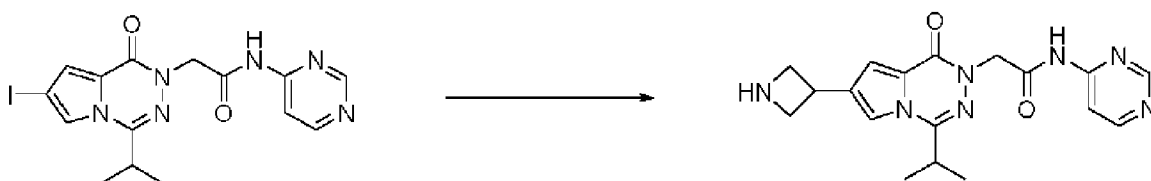
Reactivo	Producto final
30	35 81F

Síntesis de 2-(4-isopropil-1-oxo-7-(piperidin-4-ilmetil)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **82F**



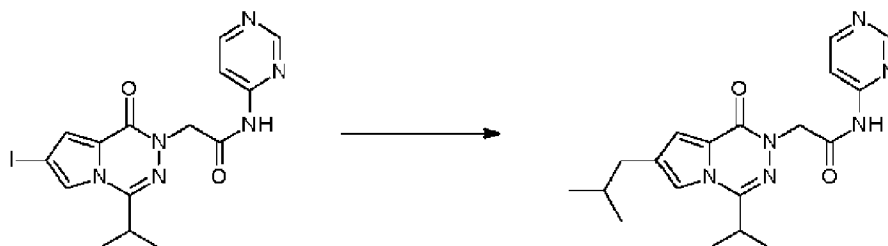
50 En el Vapourtec automatizado se colocaron dos soluciones: 4-(yodometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo [145508-94-7] (0,94 mmol) en THF (2 ml) y 2-(7-yodo-4-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **5F** (22 mg, 0,05 mmol) y el complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (4 mg, 0,0047 mmol) en DMF (1 ml) y las soluciones se bombearon a 0,25 ml (reactor 1: 40 °C, reactor 2: 100 °C (t.a.: 10 min), presión >5 bar; bobina de 5 ml no irradiada). El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó y el producto bruto se volvió a disolver en DCM/NH₄Cl al 20 %, 2 ml (1:1) y se filtró usando un cartucho Isolute HM-N y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se volvió a disolver en 1 ml de HCl en dioxano para desproteger el grupo BOC. La reacción se controló con LCMS y, una vez completada, se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (fase estacionaria: columna C18 XBridge, 190 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: gradiente del 80 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 20 % de CH₃CN al 0 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 100 % de CH₃CN) para producir 2-(4-isopropil-1-oxo-7-(piperidin-4-ilmetil)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **82F** (1,2 mg, rendimiento del 6 %).

Síntesis de 2-(7-(azetidin-3-il)-4-isopropil-1-oxopirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **83F**



En el Vapourtec automatizado se colocaron dos soluciones: 1-boc-3-yodoazetidina [254454-54-1] (283 mg, 1 mmol) en THF (2 ml) y 2-(7-yodo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **5F** (33 mg, 0,075 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio [32005-36-0] (2 mg, 0,0037 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(n,n-dimetilamino)bifenil [1160556-64-8] (3 mg, 0,0075 mmol) en THF (0,5 ml) y DMF (0,5 ml) y las soluciones se bombearon a 0,125 ml (reactor 1: 40 °C, reactor 2: 100 °C (t.a.: 10 min), presión >5 bar; bobina de 5 ml no irradiada). El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó y el producto bruto se volvió a disolver en DCM/NH₄Cl al 20 %, 2 ml (1:1) y se filtró usando un cartucho Isolute HM-N y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se volvió a disolver en DCM y se añadieron 0,5 ml de TFA y la reacción se monitorizó hasta la desprotección completa. Los disolventes se evaporaron y el producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (fase estacionaria: columna C18 XBridge, 190 × 100 mm, 5 µm; fase móvil: gradiente del 80 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 20 % de CH₃CN al 0 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 100 % de CH₃CN), para producir 2-(7-(azetidin-3-il)-4-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **83F** (0,9 mg, rendimiento del 3 %).

Síntesis de 2-(7-isobutil-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **34F**



A una solución de 2-(7-yodo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **5F** (20 mg, 0,0468 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió bromuro de isobutilzinc (0,76 ml, 0,3 M, 0,228 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio (2,6 mg, 0,0046 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2,6-bis(N, N-dimetilamino)-bifenilo. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM/NH₄Cl (solución acuosa al 20 %) (1:1) y se filtró a través de un cartucho HM-N y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (fase estacionaria: columna C18 Xbridge, 190 x 100, 5 µm; fase móvil: gradiente del 80 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 20 % de CH₃CN al 0 % de solución acuosa de NH₄HCO₃ al 0,25 % en CH₃CN) para proporcionar 2-(7-isobutil-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **34F** (5,2 mg, rendimiento del 30 %, 0,0174 mmol).

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

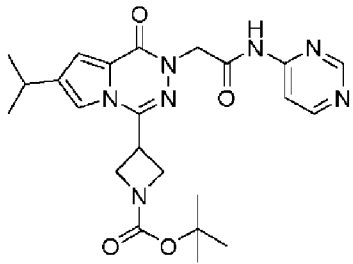
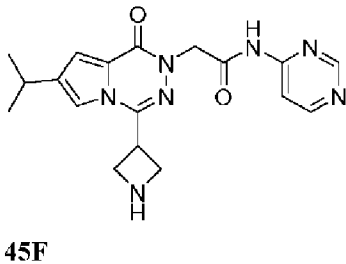
Reactivo	Producto final
 2D	 57E

Síntesis de 2-(4-isopropil-1-oxo-7-(piperidin-4-il)pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **84F**

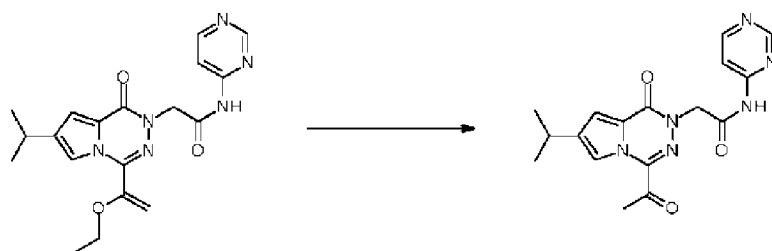


4-(4-isopropil-1-oxo-2-(2-oxo-2-(pirimidin-4-ilamino)etil)-1,2-dihidropirrol-1-ilo)-1,2,4-triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato **57E** (30 mg, 0,031 mmol) en DCM (1 ml) y ácido trifluoroacético [76-05-1] (0,2 ml) se agitó durante la noche. Los disolventes se evaporaron y el producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (fase estacionaria: columna C18 Xbridge, 30 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: gradiente del 70 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 30 % de CH₃CN al 35 % de solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 65 % de CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para producir 2-(4-isopropil-1-oxo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **84F** (1 mg, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

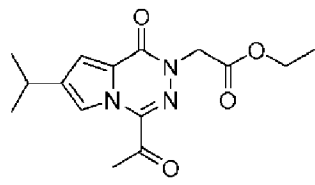
Producto intermedio	Producto final
 56E	 45F

Síntesis de 2-(4-acetil-7-isopropil-1-oxo-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **35F**

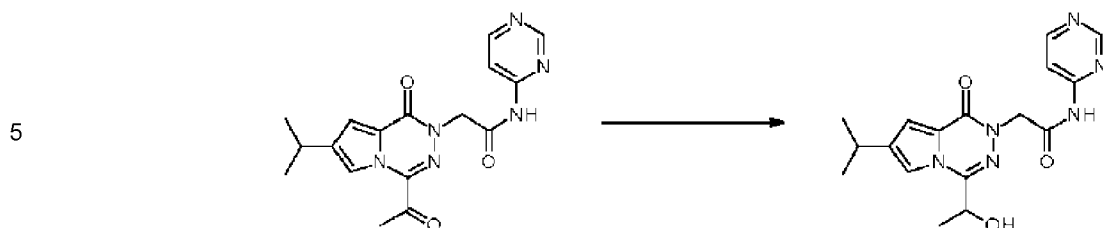


A una solución de 2-[7-isopropil-4-(1-etoxivinil)-1-oxo-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida **28F** (570 mg, 1,5 mmol) en THF (18,3) se le añadió HCl (18,3 ml), la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con THF y, a continuación, se disolvieron en agua, la solución resultante se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con DCM, la fracción orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío para producir 2-(4-acetil-7-isopropil-1-oxo-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **35F** (320 mg, rendimiento del 60 %, 0,9 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

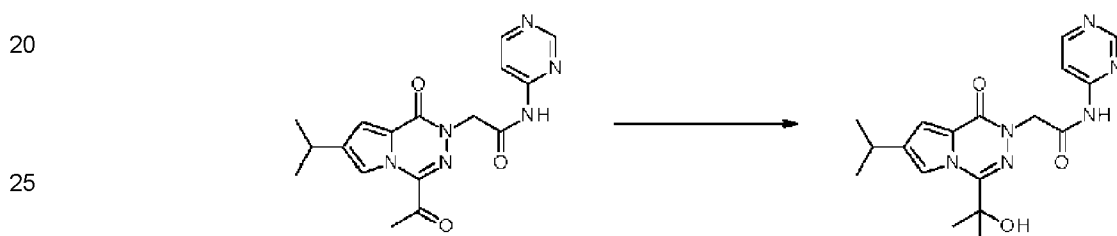
Producto intermedio	Producto intermedio
20E	 44E

Síntesis de 2-[4-(1-hidroxietil)-7-isopropil-1-oxo-pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida **36F**



10 A una solución de 2-(4-acetil-7-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **35F** (60 mg, 0,17 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió NaBH₄ (7,6 mg, 0,2 mmol), la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó usando una solución acuosa de NH₄Cl. La fracción orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío para producir 2-[4-(1-hidroxietil)-7-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida **36F** (14 mg, rendimiento del 23 %, 0,03 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

15 Síntesis de 2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida **37F**



30 A una solución de 2-(4-acetil-7-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **35F** (195 mg, 0,55 mmol) en THF (30 ml) se le añadió MeMgBr (0,4 ml, 1,37 mmol, 3,4 M), la solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se templó mediante la adición de una solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con DCM, la fracción orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío, para producir 2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida **37F** (15 mg, rendimiento del 7 %, 0,04 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

35 Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

40

Producto intermedio	Producto final
45 50 85F	45 86F

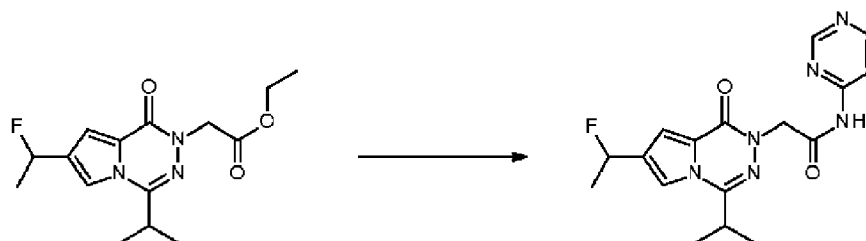
55 Síntesis de 2-(7-(2-fluoropropan-2-il)-4-isopropil-1-oxopirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **87F**



65 En un vial para microondas seco de 2-5 ml bajo nitrógeno, se disolvió 2-(7-(2-hidroxi-2-metil-propil)-4-isopropil-1-oxopirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **86F** (34 mg, 0,0854 mmol) en DCM seco [75-09-2] (0,847 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió trifluoruro de dietilaminoazulre puro [38078-09-0]

(51 µl ml, 1,22 g/ml, 0,384 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 13 h más. La mezcla se enfrió a 0 °C y se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre [38078-09-0] (62 µl, 1,22 g/ml, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h más a 0 °C. La mezcla se templó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (se añadieron 4 ml en total) y la mezcla bifásica se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los elementos volátiles se concentraron a vacío y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 10 g, 38 ml/min, Hept/EtOAc 65:35 a 0:1 en 30 volúmenes de columna) para dar 2-[7-(2-fluoropropan-2-il)-4-isopropil-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-(pirimidin-4-il)acetamida **87F** en forma de un sólido incoloro (8,2 mg, 23 %, aproximadamente 90 % de pureza).

Síntesis de 2-[7-(1-fluoroetil)-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida, **39F**

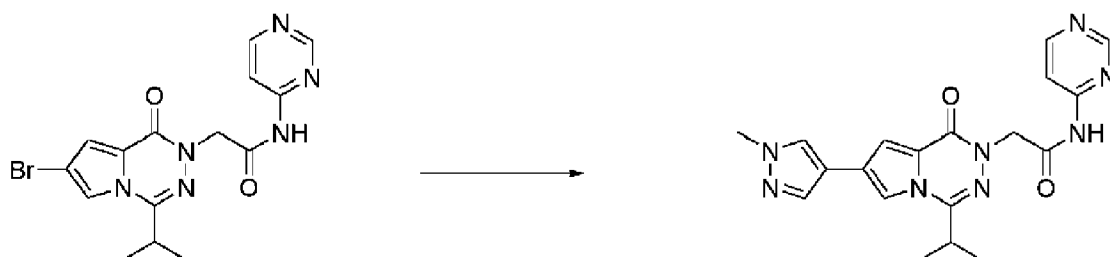


A una solución de 2-[7-(1-fluoroetil)-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]acetato de etilo, **28E** (20 mg, 0,06 mmol) en tolueno (1,5 ml) se añadieron 4-aminopirimidina (7,379 mg, 0,0776 mmol) y LiHMDS (1,0 M en THF) [4039-32-1] (0,129 ml, 1 M, 0,129 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se templó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con HEPT/EtOAc (65:35 a 0:1) para dar un sólido incoloro 2-[7-(1-fluoroetil)-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-N-pirimidin-4-il-acetamida **39F** (13,8 mg, 60 %).

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

Producto intermedio	Producto final
48E	88F

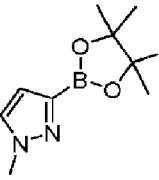
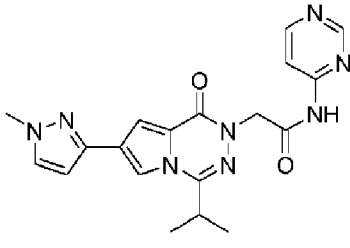
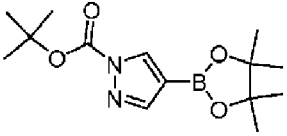
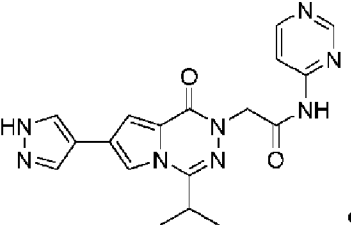
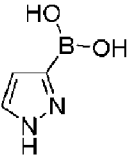
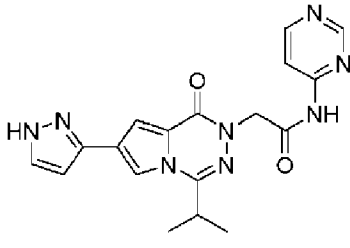
Síntesis de 2-(4-isopropil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxopirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **89F**



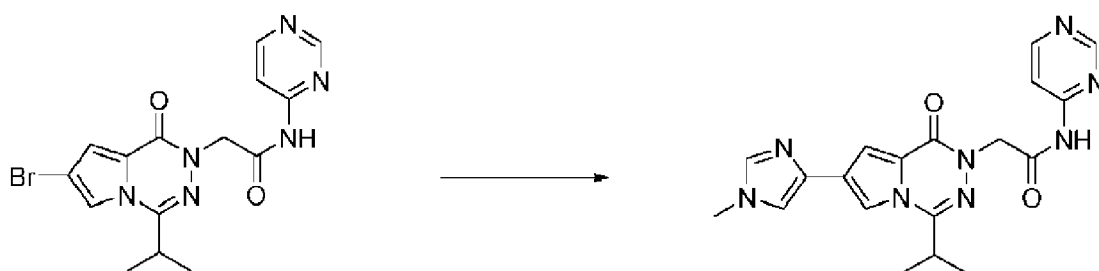
Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) [72287-26-4] (14 mg, 0,0192 mmol) a una mezcla desgasificada de 2-(7-bromo-4-isopropil-1-oxo-pirroló[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **1F** (150 mg, 0,39 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [761446-44-0] (120 mg, 0,57 mmol), solución saturada de NaHCO₃ [144-55-8] (0,69 ml, 1,14 mmol) y 1,4-dioxano (6,5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 110 °C durante 15 minutos y bajo irradiación de microondas. La mezcla se trató con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (fase estacionaria: columna YMC 40 g, 25 µm; fase móvil: ACN en solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 10/90 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y el

disolvente se evaporó a vacío para producir 2-(4-isopropil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxopirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **89F** (82 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

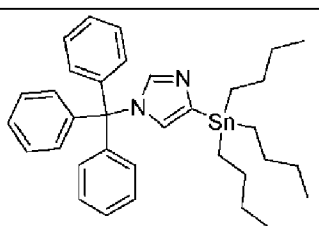
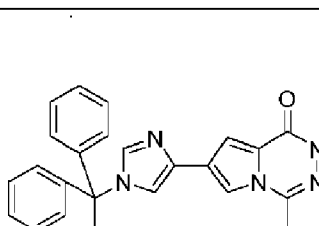
Reactivo	Producto final
	 90F
	 91F
	 92F

Síntesis de 2-(4-isopropil-7-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **93F**

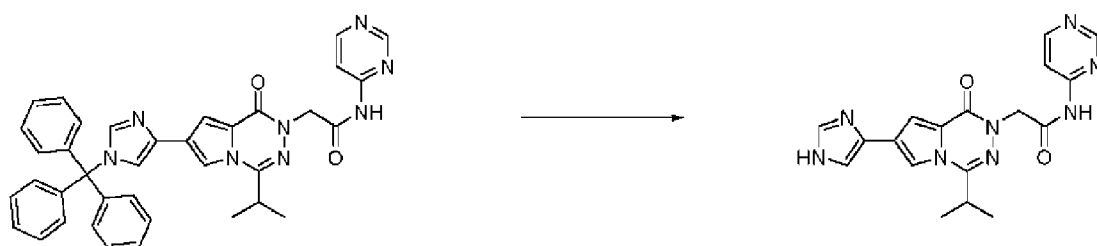


Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) [14221-01-3] (44 mg, 0,038 mmol) a una mezcla desgasificada de 2-(7-bromo-4-isopropil-1-oxo-pirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida **1F** (150 mg, 0,38 mmol), N-metil-4-(tributilestanil)imidazol [446285-73-0] (213 mg, 0,58 mmol) en tolueno (4 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 150 °C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La reacción se templó con algunas gotas de agua desionizada y el producto bruto se filtró sobre una almohadilla de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (fase estacionaria: columna YMC 40 g, 25 µm; fase móvil: ACN en solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 10/90 a 75/25). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir 2-(4-isopropil-7-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopirrol[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **93F** (81 mg, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se sintetizaron análogos adicionales según el procedimiento anterior, sustituyendo los reactivos según fuera apropiado.

Reactivo	Producto final
	 58E

Síntesis de 2-(7-(1H-imidazol-4-il)-4-isopropil-1-oxopirrol-1-yl)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **94F**



Se añadió AcOH [64-19-7] (1 ml) a una solución de 2-(4-isopropil-1-oxo-7-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **58E** (278 mg, 0,35 mmol) en MeOH (7 ml). La reacción se agitó a reflujo durante 4 horas. Se añadió AcOH [64-19-7] (1 ml), y la mezcla se agitó durante 18 horas más. La reacción se concentró y el residuo se cargó en Celite y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (fase estacionaria: columna YMC 40 g, 25 µm; fase móvil: ACN en solución de NH₄HCO₃ al 0,25 % en agua, 10/90 a 90/10, 20 volúmenes). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir 2-(7-(1H-imidazol-4-il)-4-isopropil-1-oxopirrol-1-yl)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **94F** (27 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis de 2-(7-acetil-4-isopropil-1-oxopirrol-1-yl)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **85F**



N-óxido de 4-metilmorfolina [7529-22-8] (94,743 mg, 0,809 mmol), peryodato de sodio [7790-28-5] (230,646 mg, 1,078 mmol) y 2-(4-isopropil-1-oxo-7-(prop-1-en-2-il)pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-2(1H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **16F** (95 mg, 0,27 mmol) se colocó en un tubo con tapón de rosca de 8 ml equipado con una barra de agitación magnética. Estos sólidos se suspendieron en 1,4-dioxano (1,77 ml) y se añadió tetróxido de osmio [20816-12-0] (0,137 ml, solución en agua de 0,01 g/ml, 0,00539 mmol). La suspensión se agitó vigorosamente a t.a. durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua desionizada (3 ml) y la suspensión se filtró. El sólido obtenido se lavó dos veces con agua desionizada (1 ml cada vez, trituración vigorosa) y se secó a vacío a 50 °C durante 24 h para proporcionar un sólido de color blanquecino. Este sólido se purificó mediante FCC en Biotage (Sfar 25 g, 60 ml/min, Hept/EtOAc 1:1 a 0:1 en 30 volúmenes de columna y, a continuación, EtOAc en 10 volúmenes de columna) para dar 2-(7-acetil-4-isopropil-1-oxopirrol-1-yl)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **85F** en forma de un sólido incoloro (8 mg, 8 %). El sólido insoluble que quedaba en la parte superior del cartucho de sílice se recogió y se repartió entre agua (50 ml) y DCM (100 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 2-(7-acetil-4-isopropil-1-oxopirrol-1-yl)-N-(pirimidin-4-il)acetamida **85F** en forma de un sólido de color blanquecino (57 mg, 60 %).

Datos de caracterización: LC-MS y punto de fusión

ES 3 009 238 T3

	Compuesto final	LC-MS (t.a.,% de área, PM, [M+H] ⁺ /[M-H] ⁻ , Método)	Puntos de fusión (°C)
5	1F	UN: 1,7; área 100 %; PM:390; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 389/391 (Método G)	
	2F	UN: 1,78; área 100 %; PM:407; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 406/408 (Método L)	
10	3F	UN: 1,32; área 98,95 %; PM:356,16; [M-H] ⁻ : 355,2 (Método A)	
	4F	UN: 1,82; área 100 %; PM:455; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 456/454 (Método L)	
	5F	UN: 1,75; área 100 %; PM:438; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 439/437 (Método L)	
15	6F	UN: 1,67; área 82,76 %; PM:346; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 347/345 (Método G)	
	7F	UN: 1,55; área 97,5 %; PM:330; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 331/329 (Método L)	194,5
	8F	UN: 1,68; área 77 %; PM:389; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 390/388 (Método L)	
20	9F	UN: 1,75; área 72 %; PM:363; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 364/362 (Método L)	211,91
	10F	UN: 1,78; área 100 %; PM:407; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 408/406 (Método L)	
	11F	UN: 1,49; área 95 %; PM:312; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 313/311 (Método L)	
25	12F	UN: 0,91; área 100 %; PM:342,14; [M-H] ⁻ : 341,1 (Método A)	
	13F	UN: 1,73; área 100 %; PM:326,1; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 327/325 (Método K)	167,68
	14F	UN: 1,28; área 100 %; PM:297; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 298/296 (Método K)	
	15F	UN: 1,71; área 99,12 %; PM:260,1; [M+H] ⁺ : 261 (Método H)	227,68
30	16F	UN: 1,77; área 100 %; PM:352; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 353/351 (Método L)	185,03
	17F	UN: 1,48 área 100 %; PM:338; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 339/337 (Método L)	
	18F	UN: 1,92; área 100 %; PM:371; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 372/370 (Método L)	
35	19F	UN: 1,85; área 100 %; PM:354; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 355/353 (Método L)	
	20F	UN: 1,63; área 100 %; PM:338; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 339/337 (Método L)	
	21F	UN: 1,71; área 100 %; PM:355; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 356/354 (Método L)	
40	22F	UN: 1,8; área 100 %; PM:357; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 358/356 (Método L)	142,64
	23F	UN: 1,74; área 97,08 %; PM:340; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 341/339 (Método G)	
	24F	UN: 1,62; área 100 %; PM:370,2; [M+H] ⁺ : 371 (Método J)	184,19
45	25F	UN: 1,65; área 100 %; PM:397; [M+H] ⁺ : 398 (Método J)	
	26F	UN: 1,85; área 100 %; PM:369; [M+H] ⁺ : 370 (Método L)	150,14
	27F	UN: 1,78; área 100 %; PM:368; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 369/367 (Método G)	201,01
50	28F	UN: 1,99; área 92,51 %; PM:382; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 383/381 (Método K)	215,23
	29F	UN: 1,61; área 100 %; PM:362,1; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 363/361 (método L)	216,46
	30F	UN: 2,1; área 99,25 %; PM:366,18; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 367,2/365,2 (Método E)	
55	31F	UN: 1,75; área 100 %; 370,1; [M+H] ⁺ : 371 (Método J)	
	32F	UN: 1,83; área 100 %; PM:397; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 398/396 (Método L)	
	33F	UN: 1,04; área 88,7 %; 408,2; [M+H] ⁺ : 409,2 (Método F)	
60	34F	UN: 1,38; área 96 %; PM:368,4; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 369,3/367 (Método B)	
	35F	UN: 1,88; área 100 %; PM:354; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 355/353 (Método K)	284,78
	36F	UN: 1,49; área 100 %; PM:356,2; [M+H] ⁺ : 357 (Método L)	247,56
65	37F	UN: 1,61; área 100 %; PM:370; [M+H] ⁺ : 369/371 (Método L)	

ES 3 009 238 T3

	Compuesto final	LC-MS (t.a.,% de área, PM, [M+H] ⁺ /[M-H] ⁻ , Método)	Puntos de fusión (°C)
5	38F	UN: 1,58; área 100 %; PM:370; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 371/369 (Método L)	190,72
	39F	UN: 1,36; área 100 %; PM:356; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 357/355 (Método L)	
10	40F	UN: 2,01; área 100 %; PM:384,2; [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻ : 385/383 (Método K)	
	42F	UN: 1,49, % de área: 95,50, PM: 337,00, BPM 1/BPM2: 338/336 (Método: L	
	43F	UN: 0,78, % de área: 98,04, PM: 369,19, BPM1: 370,2 (Método: A)	
15	44F	UN: 0,65, % de área: 100,00, PM: 355,18, BPM1: 356,2 (Método: A)	
	45F	UN: 1,26, % de área: 98,63, PM: 367,00, BPM1/BPM2: 368/291 (Método: L	
	46F	UN: 1,36, % de área: 100,00, PM: 409,00, BPM1BPM2: 410/408 (Método: N)	
20	47F	UN: 1,87, PM: 388, BPM1BPM2: 389/387 (Método: L	209,70
	48F	UN: 1,81, PM: 394, BPM1/BPM2: 395/393 (Método: L	217,95
	50F	UN: 1,74, % de área: 94, PM: 352, BPM1/BPM2: 353/351 (Método: L	182,51
25	51F	UN: 1,80, % de área: 95,55, PM: 360,00, BPM1BPM2: 361/359 (Método: L	181,03
	52F	UN: 1,65, % de área: 100,00, PM: 347,00, BPM1BPM2: 348/346 (Método: L	
	53F	UN: 1,75, % de área: 99,24, PM: 342,1, BPM1/BPM2: 343,2/341,2 (Método: E)	
30	54F	UN: 1,69, % de área: 97,96, PM: 342,14, BPM1/BPM2: 343/341,1 (Método: A)	
	55F	UN: 1,74, % de área: 100,00, PM: 355,20, BPM1/BPM2: 356/356 (Método: J)	166,33
	56F	UN: 1,50, % de área: 100,00, PM: 341,20, BPM1BPM2: 342/342 (Método: J)	
35	57F	UN: 1,99, % de área: 100,00, PM: 395,00, BPM1BPM2: 396/815 (Método: L	
	58F	UN: 2,349, % de área: 99, PM 347, BPM1: 348,1, (Método: M)	171,4
	59F	UN: 3,178, % de área: 98, PM 354, BPM1: 355,1, (Método: M)	149,7
40	60F	UN: 1,02, % de área: 100,00, PM: 374,00, BPM1BPM2: 375/373 (Método: K)	
	61F	UN: 1,93, % de área: 100,00, PM: 368,00, BPM1/BPM2: 369/393 (Método: L	166,41
	62F	UN: 1,76, % de área: 100,00, PM: 402,20, BPM1BPM2: 403/403 (Método: J)	
45	63F	UN: 1,61, % de área: 100,00, PM: 356,20, BPM1BPM2: 262/355 (Método: N)	201,37
	64F	UN: 1,45, % de área: 100,00, PM: 375,00, BPM1/BPM2: 374/374 (Método: L	224,87
	65F	UN: 1,44, % de área: 100,00, PM: 397,00, BPM1BPM2: 398/398 (Método: J)	279,37
	66F	UN: 1,62, % de área: 100,00, PM: 348,2, BPM1/BPM2: 349,2/347,3 (Método: E)	
50	67F	UN: 2,10, % de área: 81,95, PM: 413,00, BPM1/BPM2: 414/412 (Método: J)	115,25
	68F	UN: 1,73, % de área: 98,62, PM: 360,00, BPM1/BPM2: 361/359 (Método: J)	196,59
	69F	UN: 1,67, % de área: 100,00, PM: 393,00, BPM1/BPM2: 394,3/392,3 (Método: G)	
55	70F	UN: 1,08, % de área: 96,97, PM: 397,20, BPM1: 398,2 (Método: A)	
	71F	UN: 1,49, % de área: 100,00, PM: 477,04, BPM1: 478,0 (Método: A)	
	72F	UN: 1,44, % de área: 100,00, PM: 444,07, BPM1: 445,1 (Método: A)	
60	73F	UN: 2,609, % de área: 95, PM:341, BPM1: 342,1, (Método: M)	178,1
	74F	UN: 2,914, % de área: 99, PM: 355, BPM1: 356,1, (Método: M)	156,3
	75F	UN: 2,17, % de área: 100,00, PM: 402,18, BPM1/BPM2: 403,2/401,2 (Método: E)	
65	76F	UN: 0,91, % de área: 93,97, PM: 369,15, BPM1: 370,2 (Método: A)	

Compuesto final	LC-MS (t.a., % de área, PM, [M+H] ⁺ /[M-H] ⁻ , Método)	Puntos de fusión (°C)
77F	UN: 1,03, % de área: 99,41, PM: 383,17, BPM1: 382,2 (Método: A)	
78F	UN: 1,11, % de área: 94, PM: 372,402, BPM1: 373,2444 (Método: B)	
79F	UN: 0,80, % de área: 94,68, PM: 396,2000, BPM1/BPM2: 397,3/395,3 (Método: F)	
80F	UN: 0,88, % de área: 1,76, PM: 410,21, BPM1/BPM2: 411,3/409,4 (Método: F)	
81F	UN: 0,88, % de área: 100, PM: 423,475, BPM1/BPM2: 424,2218/422,3335 (Método: B)	
82F	UN: 0,71, % de área: 90,5 PM: 409,608, BPM1/BPM2: 410,2077/408,2223 (Método: D)	
83F	UN: 0,60, % de área: 93 PM: 367,41, BPM1/BPM2: 368,2213/366,2930 (Método: B)	
84F	UN: 0,65, % de área: 93 PM: 395,464, BPM1/BPM2: 396,2729/394,1356 (Método: D)	
85F	UN: 1,42, % de área: 70, PM: 354, BPM1: 355 (Método: J)	262,30
86F	UN: 1,52, % de área: 81,52, PM: 370,00, BPM1BPM2: 371/369 (Método: L	
87F	se descompone en LCMS (TR: 1,73, % de área: 41,43, PM: 372,00, BPM1/BPM2: 373/371 (Método: L	
88F	UN: 1,58, % de área: 100,00, PM: 370,00, BPM1/BPM2: 371/369 (Método: L	
89F	UN: 1,32, % de área: 96,33, PM: 392,17, BPM1/BPM2: 393,2, BPM2: 391,2 (Método: E)	
90F	UN: 1,43, % de área: 96,90, PM: 392,17, BPM1/BPM2: 393,2/391,2 (Método: E)	
91F	UN: 1,13, % de área: 96,02, PM: 378,16, BPM1: 377,1 (Método: A)	
92F	UN: 1,21, % de área: 100,00, PM: 378,16, BPM1/BPM2: 379,2/377,1479 (Método: A)	
93F	UN: 1,22, % de área: 100,00, PM: 392,17, BPM1/BPM2: 393,2/391,2 (Método: E)	
94F	UN: 0,99, % de área: 100,00, PM: 378,16, BPM1: 379,2 (Método: A)	

Datos de caracterización - RMN

Compuesto final	NMR
1F	RMN de ¹ H(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,26 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 6 H), 3,39 (spt, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 7,21 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 7,98 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,3 Hz, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1 H), 8,66 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1 H), 8,91 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 11,23 (br s, 1 H)
2F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,41 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H), 3,15 (spt, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 7,27 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 8,29-8,34 (m, 2 H), 8,41 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1 H), 8,90 (br s, 1 H)
4F	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 6 H), 3,40 (spt, <i>J</i> =6,7 Hz, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 7,22 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,01 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 8,11 (dd, <i>J</i> =6,9, 5,4 Hz, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> =5,4 Hz, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> =2,9 Hz, 1 H), 10,53 (br s, 1 H) RMN de ¹³ C (101 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 19,69, 28,46, 52,49, 70,76, 115,52, 117,34, 122,26, 124,93, 133,03 (d, <i>J</i> =9,2 Hz), 137,64 (d, <i>J</i> =20,8 Hz), 141,01, 146,53 (d, <i>J</i> =5,4 Hz), 149,33 (d, <i>J</i> =253,5 Hz), 151,86, 167,00 RMN de ¹⁹ F (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -141,30 (dd, <i>J</i> = 6,9, 3,0 Hz)
5F	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H), 3,39 (spt, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 7,22 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 7,97 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,3 Hz, 1 H), 8,01 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 8,66 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1 H), 8,90 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 11,21 (s, 1 H)

ES 3 009 238 T3

Compuesto final	NMR
5	9F
10	RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 3,13 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 7,20 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,28-8,34 (m, 2 H), 8,40 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,94 (br s, 1 H) RMN de ^{13}C (101 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 19,67, 29,86, 54,78, 112,16, 114,01, 114,73, 120,92, 123,16, 133,02 (d, $J=8,4$ Hz), 137,16 (d, $J=21,4$ Hz), 142,38, 146,91 (d, $J=5,3$ Hz), 149,04 (br d, $J=252,5$ Hz), 153,38, 166,22 RMN de ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -145,77 (br s)
15	10F
20	18F
25	19F
30	20F
35	21F
40	22F
45	23F
50	30F
55	36F
60	39F

ES 3 009 238 T3

	Compuesto final	NMR
5	42F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 1,42 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 3,18 (spt, J=6,7 Hz, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 7,47 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 8,11 (br d, J=5,2 Hz, 1 H), 8,55-8,75 (m, 2 H), 8,88 (s, 1 H).
10	47F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 1,44 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 3,27 (spt, J=6,8 Hz, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 7,31-7,37 (m, 1 H), 7,40-7,47 (m, 2 H), 7,52 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 7,59-7,65 (m, 2 H), 8,15 (dd, J=5,8, 1,2 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 9,01 (br s, 1 H).
15	48F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 7,66-7,58 (m, 2 H), 7,50 (s, 2 H), 7,47-7,40 (m, 2 H), 7,37-7,31 (m, 1 H), 6,22 (br d, J=6,8 Hz, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,10-3,97 (m, 1 H), 3,92 (dt, J=11,7, 3,5 Hz, 2 H), 3,46 (td, J=11,7, 2,2 Hz, 2 H), 3,33-3,17 (m, 1 H), 1,90 (br dd, J=12,5, 2,3 Hz, 2 H), 1,52-1,44 (m, 2 H), 1,42 (d, J=6,8 Hz, 6 H).
20	50F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-D) 9,17 (br s, 1 H), 8,83 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 8,60 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J=5,7, 1,1 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 3,16 (spt, J=6,8 Hz, 1 H), 1,89-1,82 (m, 1 H), 1,39 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 1,02-0,94 (m, 2 H), 0,68-0,60 (m, 2 H).
25	51F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-D) 1,29 (d, J=6,9 Hz, 6 H), 1,38 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 1,40-1,51 (m, 2 H), 1,88 (br dd, J=12,5, 2,2 Hz, 1 H), 1,84-1,92 (m, 1 H), 2,98 (spt, J=6,9 Hz, 1 H), 3,17 (spt, J=6,8 Hz, 1 H), 3,45 (td, J=11,6, 2,1 Hz, 2H), 3,91 (dt, J=11,6, 3,5 Hz, 2 H), 3,95-4,06 (m, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 6,27 (br d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,12 (d, J=1,5 Hz, 1 H).
30	52F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 1,40 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 3,11 (spt, J=6,8 Hz, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 7,02 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J=3,5, 1,7 Hz, 1 H), 8,26-8,35 (m, 2 H), 8,40 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 9,00 (br s, 1 H).
35	58F	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCI3) d 7,07 (dd, J = 13,0, 1,1 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,97 (h, J = 7,9 Hz, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,64 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
35	59F	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCI3) d 8,88 (s, 1H), 8,79 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,8, 1,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,12 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,52 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
40	67F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-D, a 298K) 1,28 (d, J=6,9 Hz, 6 H), 1,39 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,40 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,40-1,63 (m, 8 H), 1,77-2,01 (m, 3 H), 2,18 (br s, 2 H), 2,34 (br s, 1 H), 2,52-2,62 (m, 2 H), 2,97 (spt, J=6,9 Hz, 1 H), 3,18 (spt, J=6,8 Hz, 1 H), 3,98-4,08 (m, 1 H), 4,63 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 4,75 (d, J=15,8 Hz, 1 H), 6,59 (br s, 1 H), 7,01-7,08 (m, 1 H), 7,13 (d, J=1,1 Hz, 1 H).
45	68F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 1,28 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 1,34 (s, 3 H), 1,37 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 1,95-2,08 (m, 2 H), 2,42-2,53 (m, 2 H), 2,70 (s, 1 H), 2,97 (spt, J=6,9 Hz, 1 H), 3,16 (spt, J=6,8 Hz, 1 H), 3,98 (spt, J=7,9 Hz, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 6,74 (br d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,09 (d, J=1,4 Hz, 1 H).
50	69F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 1,29 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 1,40 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 2,99 (spt, J=6,8 Hz, 1 H), 3,19 (spt, J=6,8 Hz, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 7,02 (dd, J=9,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,16 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 8,70 (d, J=0,7 Hz, 1 H), 9,11-9,19 (m, 1 H), 9,58 (s, 1 H).
55	73F	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCI3) d 9,06 (s, 1H), 8,85 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 5,8, 1,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 3,7, 1,1 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,65 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
55	74F	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCI3) d 9,11 (s, 1H), 8,85 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 5,8, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,29-1,22 (m, 6H).
60	85F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 1,42 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 2,57 (s, 2 H), 2,53-2,60 (m, 1 H), 3,23 (quin, J=6,8 Hz, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 7,59 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J=5,7, 1,1 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 8,80-8,94 (m, 1 H).
65	86F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 1,39 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 1,61 (s, 6 H), 2,26 (s, 1 H), 3,20 (spt, J=6,8 Hz, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 7,21 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J=5,7, 1,3 Hz, 1 H), 8,60 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 9,13 (s, 1 H).
65	87F	RMN de ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 1,41 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 1,73 (d, J=21,3 Hz, 6 H), 3,21 (spt, J=6,8 Hz, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 7,17 (dd, J=1,4, 0,8 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J=5,9, 1,3 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 8,89 (br s, 1 H).

Compuesto final	NMR
88F	RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) 1,41 (dd, $J=6,8, 0,7$ Hz, 7 H), 1,49 (d, $J=6,4$ Hz, 4 H), 3,20 (spt, $J=6,8$ Hz, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 4,46 (q, $J=6,5$ Hz, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 7,21 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,14 (dd, $J=5,7, 1,3$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 8,85 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 8,97 (br s, 1 H).

Ejemplo B: Composiciones farmacéuticas

Un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de los ejemplos) se asocia con un portador farmacéuticamente aceptable, proporcionando de este modo una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto activo. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (p. ej., un compuesto de los ejemplos) se mezcla íntimamente con un portador farmacéuticamente aceptable, en un proceso para preparar una composición farmacéutica.

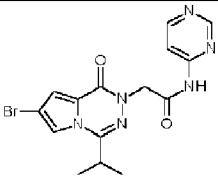
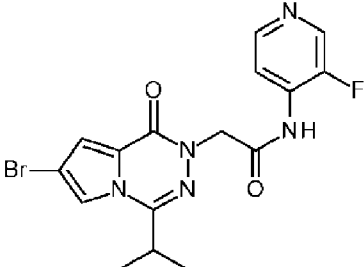
Ejemplo C: Ejemplos biológicos

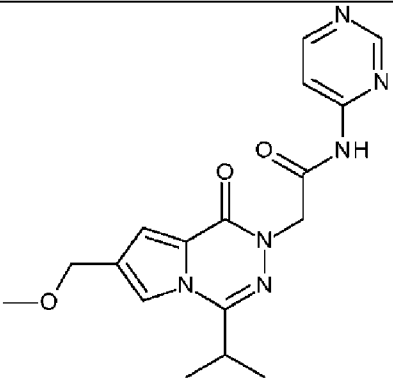
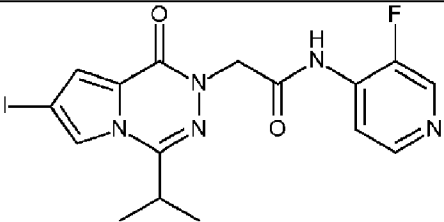
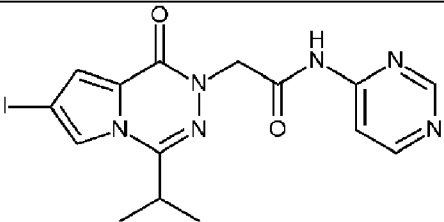
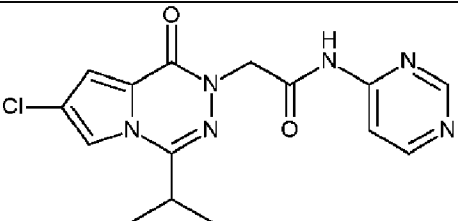
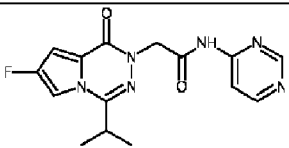
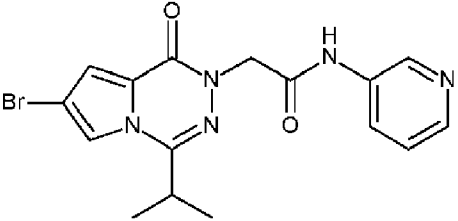
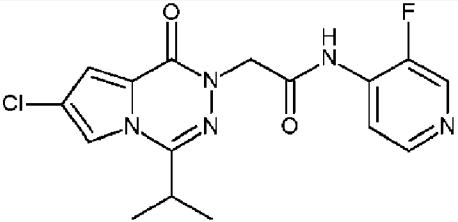
La actividad de un compuesto según la presente invención se puede evaluar mediante métodos *in vitro*. Un compuesto de la invención presenta propiedades farmacológicas valiosas, p. ej., propiedades que tienden a inhibir la actividad de la NLRP3, por ejemplo, como se muestra en la siguiente prueba y, por lo tanto, es adecuado para la terapia relacionada con la actividad del inflammasoma NLRP3.

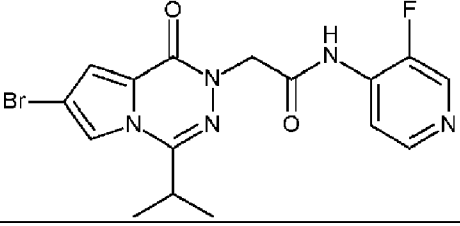
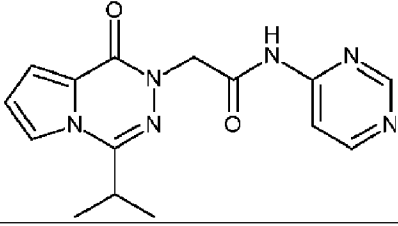
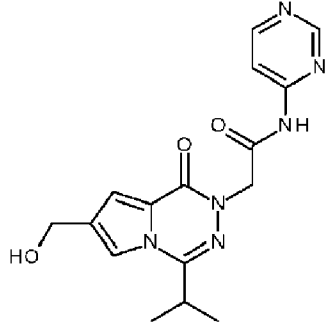
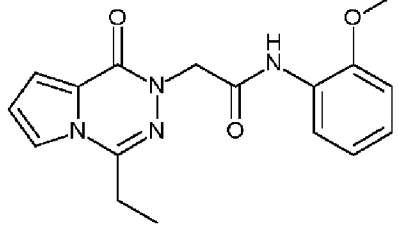
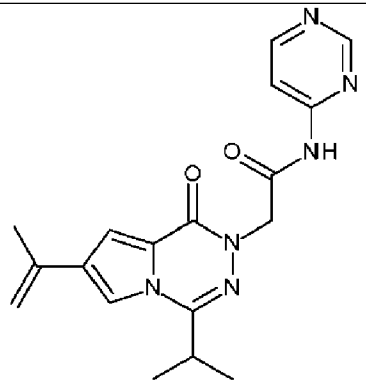
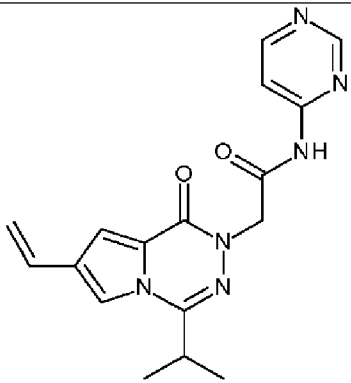
Ensayo de PBMC

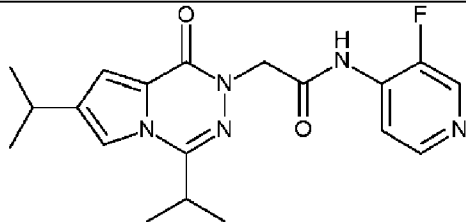
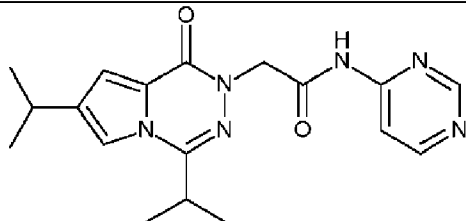
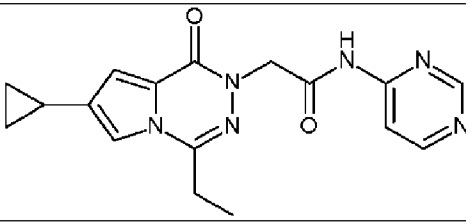
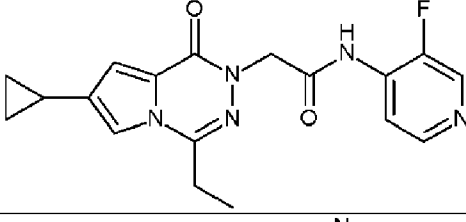
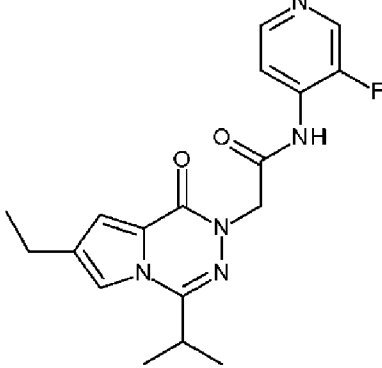
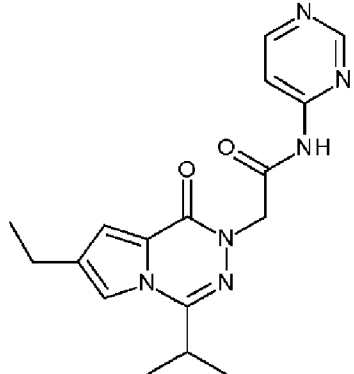
Se extrajo sangre venosa periférica de individuos sanos y se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) de la sangre mediante centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll-Histopaque (Sigma-Aldrich, A0561). Después del aislamiento, las PBMC se almacenaron en nitrógeno líquido para un uso posterior. Tras la descongelación, se determinó la viabilidad de las células PBMC en un medio de crecimiento (medio RPMI suplementado con suero bovino fetal al 10 %, Pen-Strep al 1 % y L-glutamina al 1 %). Los compuestos se aplicaron en una dilución seriada 1:3 en DMSO y se diluyeron hasta la concentración final en 30 μl de medio en placas de 96 pocillos (Falcon, 353072). Se añadieron PBMC a una densidad de $7,5 \times 10^4$ células por pocillo y se incubaron durante 30 minutos en una incubadora con CO_2 al 5 % a 37 °C. La estimulación con LPS se realizó mediante la adición de 100 ng/ml de LPS (concentración final, Invivogen, tlrl-smlps) durante 6 horas, seguida de la recolección del sobrenadante celular y el análisis de los niveles de citocinas de IL-1 β (μM) y TNF (μM) mediante la tecnología MSD según las directrices del fabricante (MSD, K151A0H).

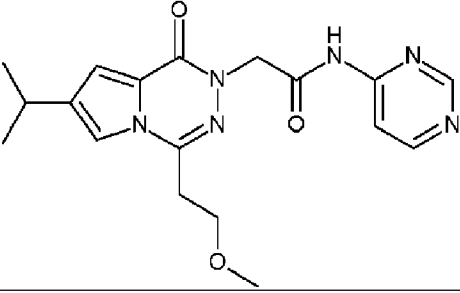
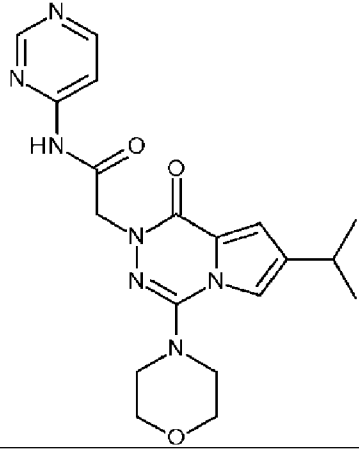
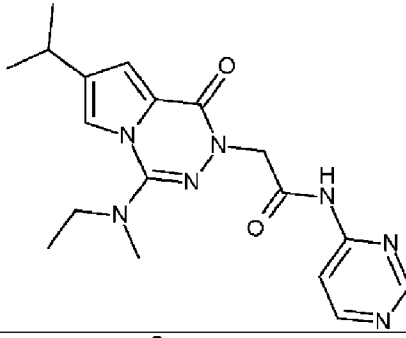
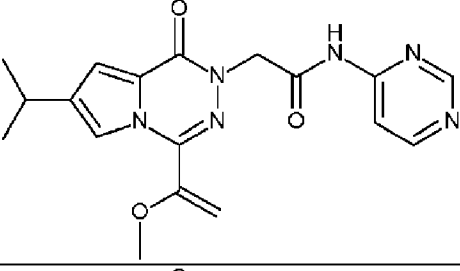
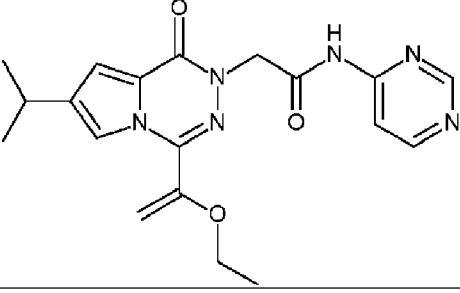
Los valores de IC_{50} (para IL-1 β) y los valores de EC_{50} (TNF) se obtuvieron en los compuestos de la invención/ejemplos y se representan en la siguiente tabla:

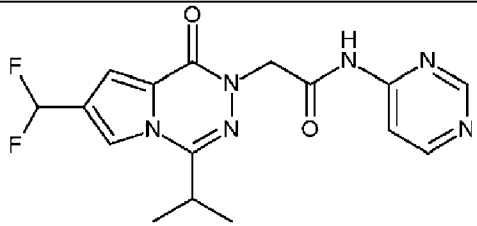
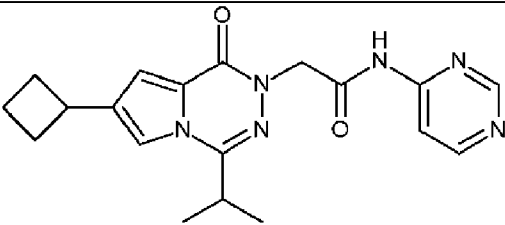
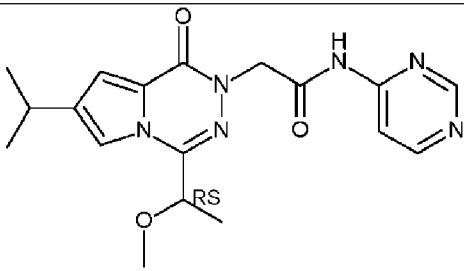
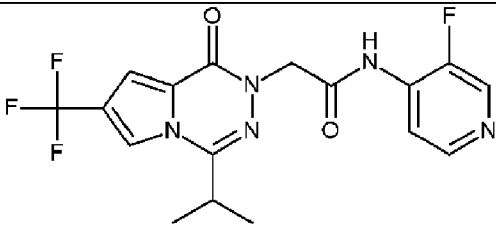
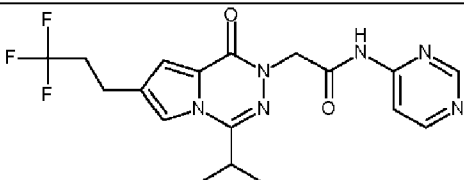
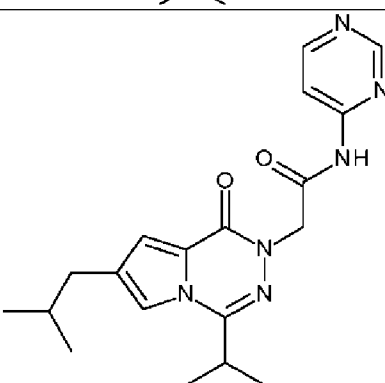
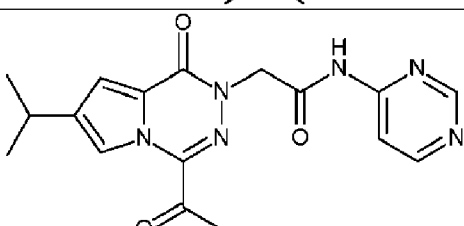
Número	Compuesto	IL1 β IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM) de TNF
1F		0,71	>10
2F		1,26	>10

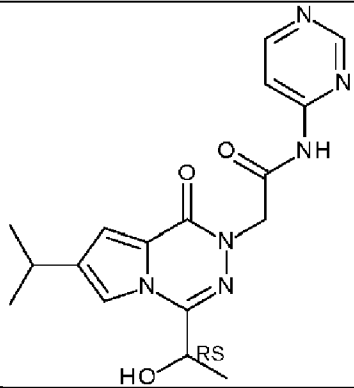
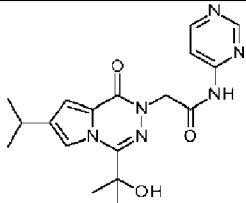
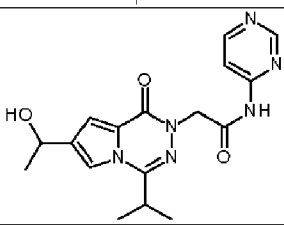
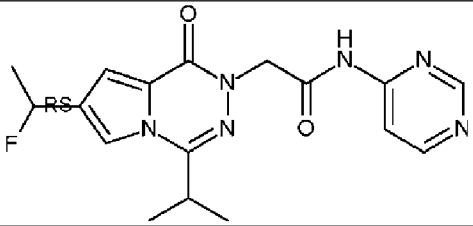
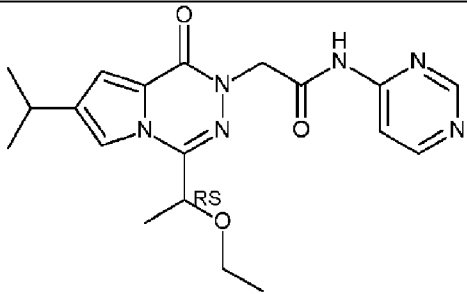
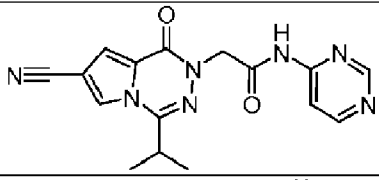
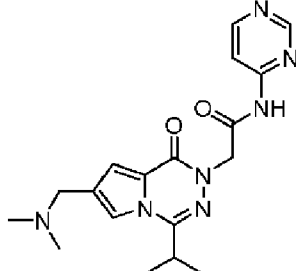
Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
3F		7,85	>10
4F		0,25	>10
5F		0,13	>10
6F		3,67	>10
7F		>10	>10
8F		4,24	>10
9F		3,4	>10

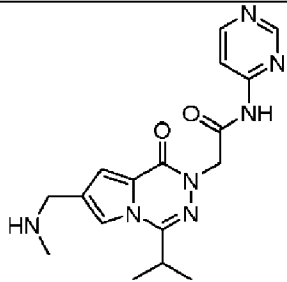
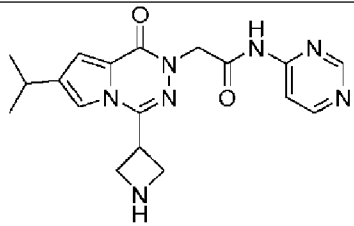
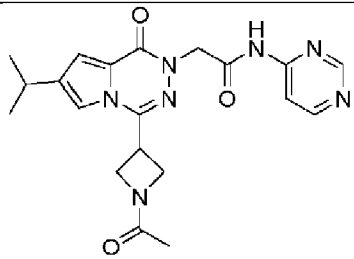
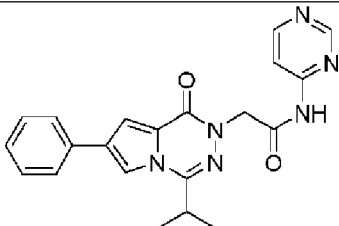
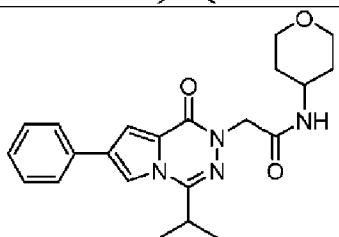
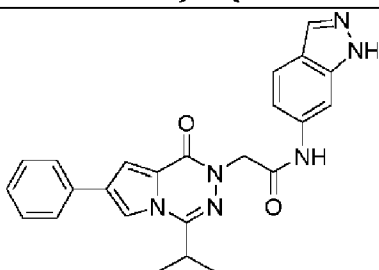
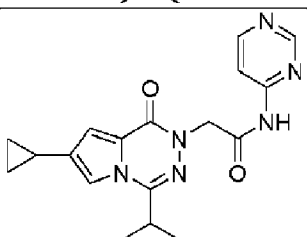
Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
10F		0,89	>10
11F		>10	>10
12F		9,86	>10
13F		>10	>10
16F		3,7	>10
17F		1,13	>10

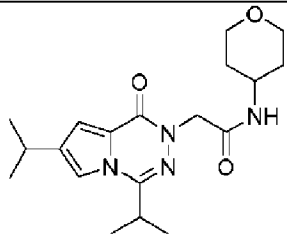
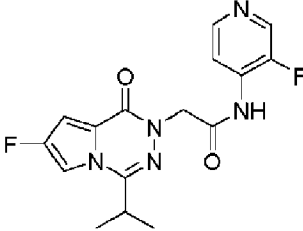
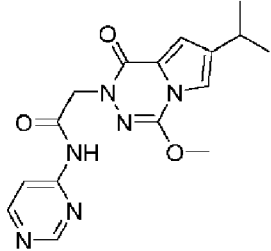
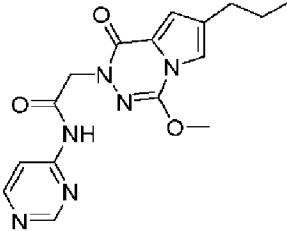
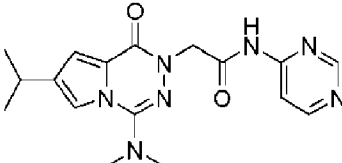
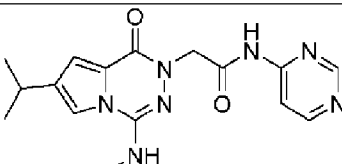
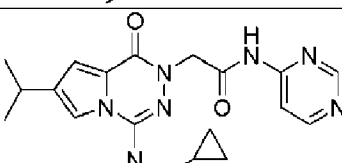
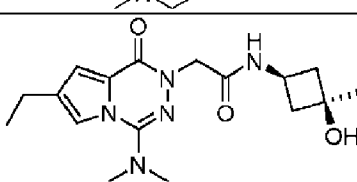
Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
18F		0,33	>10
19F		0,35	>10
20F		0,59	>10
21F		0,68	>10
22F		0,67	>10
23F		0,28	>10

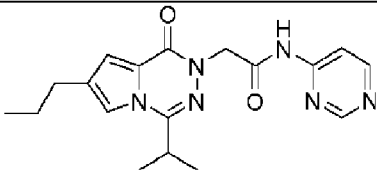
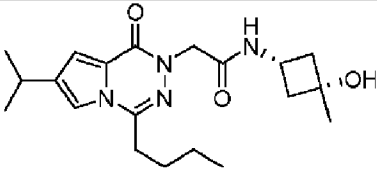
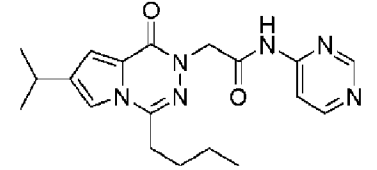
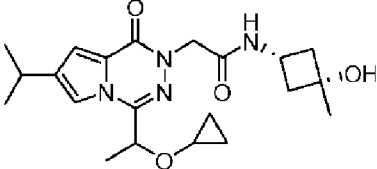
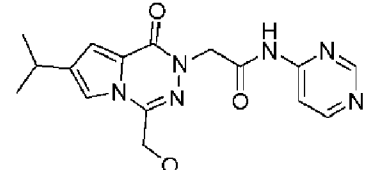
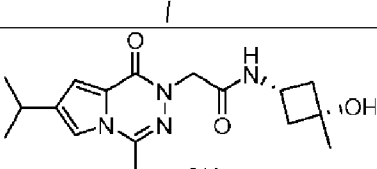
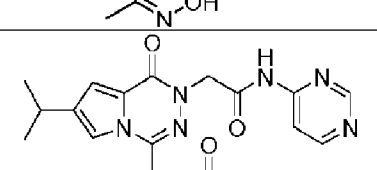
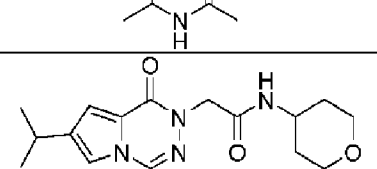
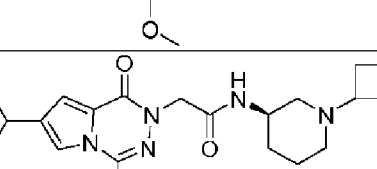
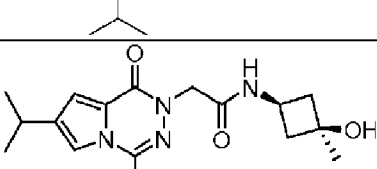
Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
24F		0,89	>10
25F		>10	>10
26F		1,32	>10
27F		1,89	>10
28F		1,79	>10

Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
29F		1,67	>10
30F		0,99	>10
31F		5,14	>10
32F		1,5	>10
33F		3,62	>10
34F		3,84	>10
35F		>10	>10

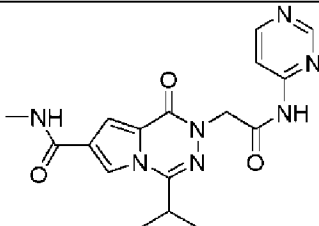
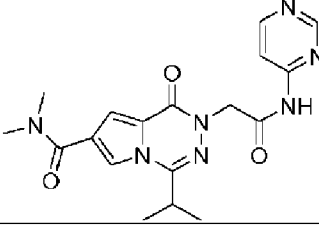
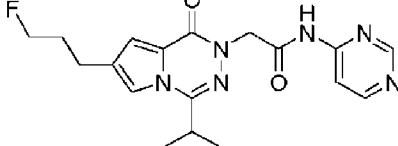
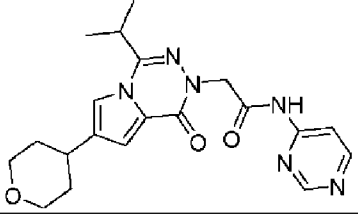
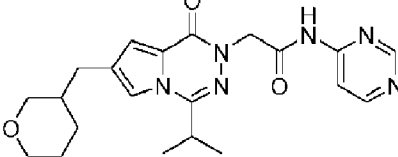
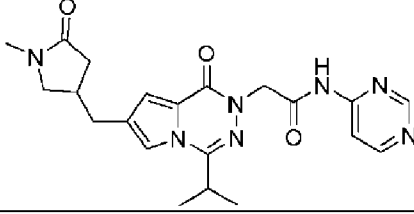
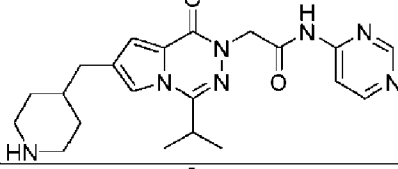
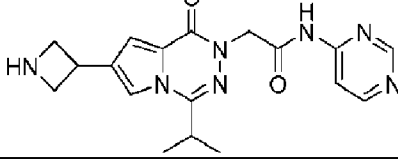
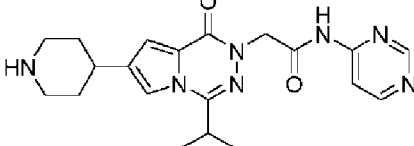
Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
36F		5,05	>10
37F		4,28	>10
38F		6,2	>10
39F		4,31	>10
40F		8,13	>10
42F		>10	>10
43F		>10	>10

Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
44F		>10	>10
45F		>10	>19,998 6 >10
46F		>10	>19,998 6 >10
47F		>10	>10
48F		>10	>10
49F			
50F		-0,38	>10

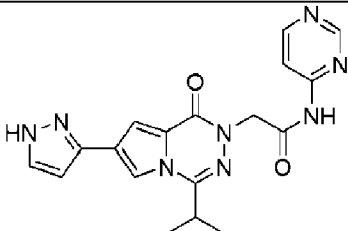
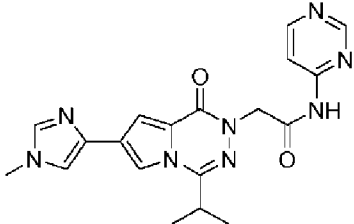
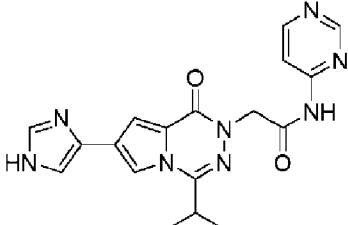
Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
51F		-1,77	>10
52F		>10	>10
53F		1,37 1,88	>19,998 6 >10
54F		2,51	>10
55F		0,36	>10
56F		0,56	>10
57F		1,66	>10
58F		0,37	>19,998 6

Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
5		0,47	>10
10		1,47	>10
15		1,01	>10
20		2,23	>10
25		1,37	>10
30		0,32	>10
35		7,08 6,90	>19,998 6 >10
40		5,04	>10 >10
45		0,07	>10
50		0,16	>10
55			
60			
65			

Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
69F		0,28	>19,998 6
70F		>10	>10
71F		0,14 0,26	19,79 >10
72F		0,24	>10
73F		0,35	>10
74F		1,40	>10
75F		>10	>10

Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
5	76F		
10		>10	>19,998 6 >10
15	77F		
20		>10	>19,998 6 >10
25	78F		
30		2,33	>10
35	79F		
40		>10	>19,998 6 >10
45	80F		
50		>10	>10
55	81F		
60		>10	>19,998 6
65	82F		
		>10	>10
	83F		
		>10	>10
	84F		
		>10	>10

Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
85F		>10	>10
86F		>10	>10
87F		8,26	-+
88F		7,08 9,06	>19,998 6 >10
89F		>10	>10
90F		>10	>10
91F		>10	>10

Número	Compuesto	IL1 β IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M) de TNF
92F		>10	>10
93F		>10	>10
94F		>10	>19,998 6 >10

Ejemplo D: pruebas adicionales

Uno o más compuestos de la invención (incluidos los compuestos de los ejemplos finales) se prueban en una variedad de otros métodos para evaluar, entre otras propiedades, la permeabilidad, la estabilidad (incluida la estabilidad metabólica y la estabilidad en sangre) y la solubilidad.

Prueba de permeabilidad

La permeabilidad pasiva in vitro y la capacidad de ser un sustrato de transporte para la glicoproteína P (P-gp) se prueban utilizando células MDCK transducidas de forma estable con MDR1 (esto se puede realizar en una organización comercial que brinde servicios de ADME y PK, p. ej., Cyprotex). Los experimentos de permeabilidad se llevan a cabo por duplicado a una sola concentración (5 μ M) en un sistema Transwell con una incubación de 120 min. Se mide el transporte apical a basolateral (AtoB) en presencia y ausencia del inhibidor de la P-gp GF120918 y el transporte basolateral a apical (BtoA) en ausencia del inhibidor de la P-gp y se calculan las velocidades de permeación (permeabilidad aparente) de los compuestos experimentales ($P_{\text{app}} \times 10^{-6}$ cm/s).

Prueba de estabilidad metabólica en microsomas hepáticos

Se prueba la estabilidad metabólica de un compuesto experimental (esto se puede realizar en una organización comercial que brinde servicios de ADME, PK, p. ej., Cyprotex) utilizando microsomas hepáticos (0,5 mg/ml de proteína) de especies humanas y preclínicas incubados hasta 60 minutos a 37 °C con 1 µM de compuesto experimental.

La semivida ($t_{1/2}$) metabólica in vitro se calcula utilizando la pendiente de la regresión log-lineal de la relación porcentaje restante del compuesto original frente al tiempo (κ).

$$t_{1/2} = -\ln(2)/\kappa.$$

El aclaramiento intrínseco in vitro (Cl_{int}) (ml/min/mg de proteína microsomal) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$Cl_{int} = \frac{0,693}{t_{1/2}} \times \frac{V_{inc}}{W_{prot\ mic.\ inc}}$$

donde:

V_{inc} = volumen de incubación,

$W_{prot\ mic,\ inc}$ = peso de la proteína microsomal en la incubación.

Prueba de estabilidad metabólica en hepatocitos hepáticos

- 5 La estabilidad metabólica de un compuesto experimental se prueba usando hepatocitos hepáticos (1 millón de células) de especies humanas y preclínicas incubados hasta 120 minutos a 37 °C con 1 µM de compuesto experimental.

La semivida metabólica in vitro ($t_{1/2}$) se calcula utilizando la pendiente de la regresión log-lineal de la relación porcentaje restante del compuesto original frente al tiempo (k), $t_{1/2} = -\ln(2)/k$.

- 10 El aclaramiento intrínseco in vitro (Cl_{int}) (µl/min/millón de células) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$Cl_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times \frac{V_{inc}}{n.^{\circ} \text{ células}_{inc}} \times 1000$$

donde:

- 20 V_{inc} = volumen de incubación,

$n.^{\circ}$ de células_{inc} = número de células ($\times 10^6$) en incubación

Ensayo de solubilidad

- 25 La prueba/ensayo se realiza por triplicado y de forma semiautomática utilizando el Tecan Fluent para todo el manejo de líquidos con los siguientes pasos generales:

- se dispensan 20 µl de solución madre 10 mM en una placa de 96 pocillos de 500 µl

- 30 - el DMSO se evapora (Genevac)

- se añade una barra de agitación y 400 µl de tampón o medio biorrelevante

- 35 - la solución se agita durante 72 h (pH 2 y pH 7) o 24 h (FaSSif y FeSSif)

- la solución se filtra

- el filtrado se cuantifica mediante UPLC/UV utilizando una curva de calibración de tres puntos

- 40 Las condiciones de LC son:

- UPLC Waters Acquity

- 45 - Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en H₂O, B: 0,1 % de ácido fórmico en CH₃CN

- Columna: Waters HSS T3, 1,8 µm, 2,1 x 50 mm

- Temp. de columna: 55 °C

- 50 - volumen de inyección: 2 µl

- flujo 0,6 ml/min

- Longitud de onda UV: 250_350 nm

- 55 - Gradiente: 0 min 0 % de B, 0,3 min: 5 % de B, 1,8 min: 95 % de B, 2,6 min: 95 % de B

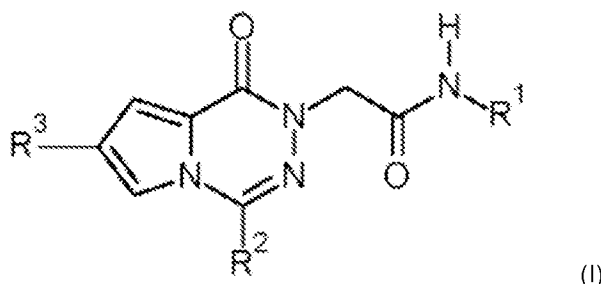
Ensayo de estabilidad en sangre

- 60 El compuesto de los ejemplos/inención se añade a una determinada concentración en el plasma o la sangre de las especies preclínicas acordadas; a continuación, después de incubar en tiempos y condiciones predeterminados (37 °C, 0 °C (hielo) o temperatura ambiente), se puede determinar la concentración del compuesto experimental en la matriz de sangre o plasma con LCMS/MS.

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ representa:

- (i) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -OH y -alquilo C₁₋₃;
- (ii) arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃; o
- (iii) heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

R² representa:

- (i) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₃, -Ocicloalquilo C₃₋₆, -N(H)C(O)alquilo C₁₋₃ y oxo;
- (ii) cicloalquilo C₃₋₆;
- (iii) alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido con -O-alquilo C₁₋₃;
- (iv) -O-alquilo C₁₋₃;
- (v) -C(O)alquilo C₁₋₃;
- (vi) -N(H)alquilo C₁₋₃ o -N-(alquilo C₁₋₃)₂, donde cada alquilo puede sustituirse opcionalmente con Oalquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆; o
- (vii) heterociclilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₃, -C(O)alquilo C₁₋₃ y -C(O)Oalquilo C₁₋₄);

R³ representa:

- (i) hidrógeno;
- (ii) halo o -CN;
- (iii) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, oxo, -O-alquilo C₁₋₃, -C(O)OH, -C(O)N(H)heteroarilo, -C(O)N(H)arilo, -C(O)N(H)alquilo C₁₋₃, -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -N(alquilo C₁₋₃)-C(O)-alquilo C₁₋₃, -N(H)alquilo C₁₋₃, heterociclilo, arilo y heteroarilo, estos tres últimos grupos pueden por sí mismos sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₃ y, cuando proceda, =O;
- (iv) alqueno C₂₋₄;
- (v) cicloalquilo C₃₋₆;
- (vi) -Oalquilo C₁₋₄;
- (vii) -C(O)H o -C(O)alquilo C₁₋₃;
- (viii) -N(H)alquilo C₁₋₃ o -N(alquilo C₁₋₃)₂;
- (ix) -C(O)N(H)alquilo C₁₋₃ o -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂;
- (x) arilo o heteroarilo, grupos que pueden por sí mismos sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₃, -C(O)Oalquilo C₁₋₄ y, cuando proceda, =O; o
- (xi) heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₃, -C(O)Oalquilo C₁₋₄ y, cuando proceda, =O;

siempre que:

(i)cuando R^2 represente $-CH_3$, R^3 represente H, entonces R^1 no represente ciclohexilo, 2,3-dimetilciclohexilo, 2-metoxifenilo, 2,3,5,6-tetrafluorofenilo, 2-bromo-4,6-difluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-(dietilamino)-2-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 4-metilciclohexilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, 3-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-etil-6-metilfenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 2-metilfenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-etilfenilo, 2-etilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-difluorofenilo, ciclopentilo, cicloheptilo, 5-cloro-2-metilfenilo, 5-cloro-2,4-dimetoxifenilo, 4-clorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-(trifluorometil)fenilo o 2-(trifluorometil)fenilo;

(ii)cuando R^2 represente $-CH_2CH_3$, R^3 represente H, entonces R^1 no represente ciclopentilo o cicloheptilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1,
en donde:

R^1 representa:

(i)cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-OH$ y $-alquilo C_{1-3}$;

(ii)arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, $-OH$, $-O-alquilo C_{1-3}$, $-alquilo C_{1-3}$, haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} ; o

(iii)heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de $alquilo C_{1-3}$ y $cicloalquilo C_{3-6}$;

R^2 representa:

(i) $alquilo C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, $-OH$, $-Oalquilo C_{1-3}$ y oxo;

(ii)cicloalquilo C_{3-6} ;

(iii) $alqueno C_{2-4}$ opcionalmente sustituido con $-O-alquilo C_{1-3}$;

(iv) $-O-alquilo C_{1-3}$;

(v) $-N(H)alquilo$ o $-N-(alquilo C_{1-3})_2$, donde cada $alquilo$ puede sustituirse opcionalmente con $-Oalquilo C_{1-3}$; o

(vi)heterociclilo;

R^3 representa:

(i)hidrógeno;

(ii)halo;

(iii) $alquilo C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, $-OH$, oxo, $-O-alquilo C_{1-3}$, $-C(O)OH$, $-C(O)N(H)heteroarilo$, $-C(O)N(H)arilo$, $-C(O)N(H)alquilo C_{1-3}$ y $-C(O)N(alquilo C_{1-3})_2$;

(iv) $alqueno C_{2-4}$;

(v)cicloalquilo C_{3-6} ;

(vi) $-Oalquilo C_{1-4}$;

(vii) $-N(H)alquilo C_{1-3}$ o $-N(alquilo C_{1-3})_2$;

(viii) $-C(O)N(H)alquilo C_{1-3}$ o $-C(O)N(alquilo C_{1-3})_2$;

(ix)arilo o heteroarilo; o

(x)heterociclilo.

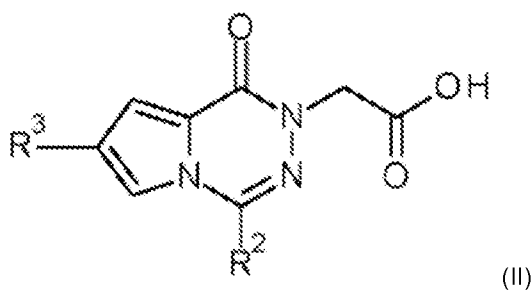
siempre que:

(i)cuando R^2 represente $-CH_3$, R^3 represente H, entonces R^1 no represente ciclohexilo, 2,3-dimetilciclohexilo, 2-metoxifenilo, 2,3,5,6-tetrafluorofenilo, 2-bromo-4,6-difluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-(dietilamino)-2-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 4-metilciclohexilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, 3-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-etil-6-metilfenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 2-metilfenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-etilfenilo, 2-etilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-difluorofenilo, ciclopentilo, cicloheptilo, 5-cloro-2-metilfenilo, 5-cloro-2,4-dimetoxifenilo, 4-clorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo o 2,4-di $(-C(O)OCH_3)$ fenilo (o 2,4-(éster metílico del ácido dicarboxílico)-fenilo);

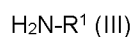
(ii) cuando R^2 represente $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^3 represente H, entonces R^1 no represente ciclopentilo o cicloheptilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^1 representa cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-3} y $-\text{OH}$.
4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^1 representa un grupo heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de nitrógeno, y que se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6} .
5. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^1 representa: (i) fenilo; (ii) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros; o (iii) un grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, todos los cuales se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, $-\text{OH}$ y $-\text{Oalquilo C}_{1-3}$.
6. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^1 representa ciclopropilo, como se define en la reivindicación 4 o la reivindicación 5,
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^2 representa (i) alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-\text{OH}$, metoxi, etoxi y oxo; (ii) alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido con metoxi o etoxi; (iii) $-\text{N}-(\text{alquilo C}_{1-3})_2$, donde el resto alquilo no se sustituye; (iv) un grupo heterociclilo de 6 miembros en el que hay al menos un heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo de oxígeno.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^2 representa alquilo C_{1-3} no sustituido.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^3 representa: (i) hidrógeno; (ii) halo; (iii) alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, $-\text{OH}$ y $-\text{Oalquilo C}_{1-2}$; (iv) alquenilo C_{2-4} ; o (v) cicloalquilo C_{3-4} .
10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un portador farmacéuticamente aceptable.
11. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 10, **caracterizado por que** se mezcla íntimamente un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso como un producto farmacéutico o medicamento.
13. El compuesto, composición o combinación para uso según la reivindicación 12, en donde la enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de la actividad del inflamasoma de la NLRP3 se selecciona de enfermedades y trastornos relacionados con el inflamasoma, enfermedades inmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, síndromes febriles autoinflamatorios, síndrome periódico asociado a la criopirina, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, trastornos relacionados con la artritis inflamatoria, gota, condrocalcinosis, osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía crónica, artropatía aguda, enfermedad relacionada con los riñones, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes de tipo I y tipo II, nefropatía, retinopatía, nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis, enfermedades relacionadas con la neuroinflamación, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, reducción del riesgo cardiovascular, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca aguda, enfermedades inflamatorias de la piel, acné, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos y mielofibrosis.
14. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende:

(i) la reacción de un compuesto de fórmula (II),

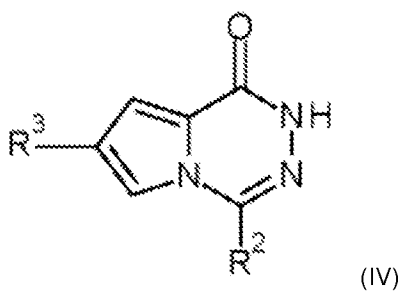


o un derivado del mismo, en donde R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III),

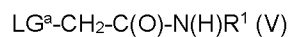


o un derivado del mismo, en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1, en condiciones de reacción de formación de amida;

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (IV),



en donde R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (V),



en donde LG^a representa un grupo saliente adecuado y R^1 es como se define en la reivindicación 1;
(iii) la transformación de un determinado compuesto de fórmula (I) en otro.