

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 835**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **A61K 31/553** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2020 PCT/US2020/013262**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2020 WO20150113**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2020 E 20704688 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2024 EP 3911416**

54 Título: **Quinazolinas sustituidas como moduladores de NLRP3, para su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:
14.01.2019 US 201962791913 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2024

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

72 Inventor/es:
**O'MALLEY, DANIEL;
GAVAI, ASHVINIKUMAR V.;
NORRIS, DEREK J.;
GONG, HUA;
ZHANG, YONG;
GILL, PATRICE;
TARBY, CHRISTINE M.;
BROEKEMA, MATTHIAS y
WATTERSON, SCOTT HUNTER**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 981 835 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

Quinazolinas sustituidas como moduladores de NLRP3, para su uso en el tratamiento del cáncer

5 **Campo técnico**

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

15 **Antecedentes**

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

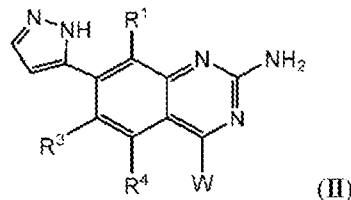
Las NLRP representan una subfamilia de los NLR que incluyen un dominio de pirina y están constituidos por proteínas tales como NLRP1, NLRP3, NLRP4, NLRP6, NLRP7 y NLRP12. Se cree que las NLRP están implicadas en la formación de complejos multiproteicos denominados inflammasomas (véase, por ejemplo, Chaput,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

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

El documento WO 2018/021977 divulga moduladores del metabolismo de la glicina y métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y usos de estos compuestos en el tratamiento de trastornos/afecciones/enfermedades que implican, están relacionados o asociados con el metabolismo de la glicina.

45 **Sumario**

La invención se refiere a compuestos de Fórmula (II):



50 en donde todas las variables son como se definen en el presente documento a continuación.

Además, dentro del alcance de la invención son sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros y solvatos de los compuestos de Fórmula (II).

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención. La invención también se refiere a compuestos de la invención para su uso en métodos para tratar el cáncer.

También se describen (pero no se reivindican) procesos e intermedios para preparar los compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros y solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más agentes.

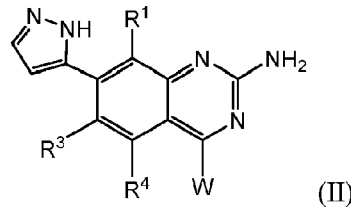
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

Descripción detallada

Compuestos de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, un compuesto de Fórmula (II):



o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

W se selecciona independientemente entre: $-Y-R^6$, $-O-R^{6a}$, $-NH-R^{6a}$, $-O-Y-R^6$, $-NH-Y-R^6$ y R^{6b} ;

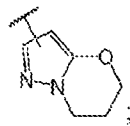
Y es independientemente alquileo C_{1-8} o alquinileno C_{2-6} , cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 4 R^e ; en donde alquileo C_{1-8} está opcionalmente interrumpido por un O;

R^1 y R^3 , en cada aparición, se seleccionan independientemente entre: H, halógeno y alquilo C_{1-4} ;

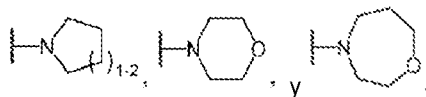
R^4 se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, y heteroarilo de 5 miembros que incluye de 1 a 2 átomos en el anillo, cada uno se selecciona independientemente entre N, NH, O y S;

R^6 se selecciona independientemente entre: H, OH, alcoxi C_{1-6} , $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, haloalquilo C_{1-6} , ciano y R^{6a} ;

R^{6a} se selecciona independientemente entre: fenilo sustituido con 0 a 3 R^d ; heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde cada uno de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 R^d ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0 a 3 R^g ; heterociclilo que incluye de 3 a 8 átomos en el anillo, en donde cada uno de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan independientemente entre N, $N(R^f)$, O y $S(O)_{1-2}$, en donde el heterociclilo está sustituido con 0 a 3 R^g ; y



R^{6b} se selecciona independientemente entre: haloalquilo C_{1-6} , ciano, fenilo sustituido con 0 a 4 R^d ; heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde cada uno de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 4 R^d ; cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0 a 4 R^g ; y heterociclilo seleccionado entre



en donde el heterociclilo está sustituido con 0 a 2 R^g ;

R^d se selecciona independientemente entre: halógeno, ciano, OH, $-(CH_2)_{1-4}OH$, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ y alquilo C_{1-4} sustituido con 0 a 2 alcoxi C_{1-4} ;

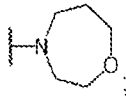
R^e se selecciona independientemente entre: F, OH, -(CH₂)₁₋₄OH, -CH₂CONH₂ y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 1 alcoxí C₁₋₄;
 R^f es independientemente H o alquilo C₁₋₄; y
 R^g es independientemente oxo o R^d.

5

En un segundo aspecto, dentro del alcance del primer aspecto, la invención proporciona un compuesto en donde:

W se selecciona independientemente entre: -Y-R⁶, -O-R^{6a}, -NH-R^{6a}, -O-Y-R⁶, -NH-Y-R⁶, R^{6b} y

10



Y es independientemente alquileno C₁₋₈ o alquinileno C₂₋₆, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 3 R^e; en donde alquileno C₁₋₈ está opcionalmente interrumpido por un O;
 R¹ es H;

15

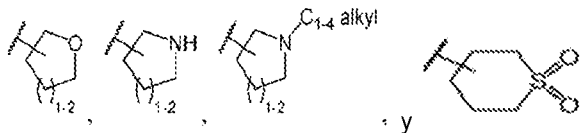
R³ se selecciona independientemente entre: H, F y Cl;

R⁴ se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, CH₃, OCH₃, N(CH₃)₂ y pirazolilo;

R⁶ se selecciona independientemente entre: H, OH, alcoxí C₁₋₆, CN, N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₆ y R^{6a};

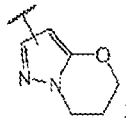
20

R^{6a} se selecciona independientemente entre: fenilo sustituido con 0 a 3 R^d; heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, N-alquil C₁₋₄-imidazolilo, pirazolilo, N-alquil C₁₋₄-pirazolilo, N-CH₂CH₂OH-pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, N-alquil C₁₋₄-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 R^d; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0 a 3 R^g; heterociclilo seleccionado entre



25

en donde el heterociclilo está sustituido con 0 a 3 R^g; y



30

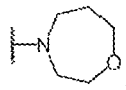
y
 R^{6b} se selecciona independientemente entre: alcoxí C₁₋₆, haloalcoxí C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₆, ciano, fenilo sustituido con 0 a 4 R^d; heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde cada uno de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 4 R^d; cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0 a 4 R^g.

35

En un tercer aspecto, dentro del alcance de cualquiera del primer o segundo aspectos, la invención proporciona un compuesto en donde:

W se selecciona independientemente entre: -Y-R⁶, -NH-R^{6a}, -NH-Y-R⁶, R^{6b} y

40

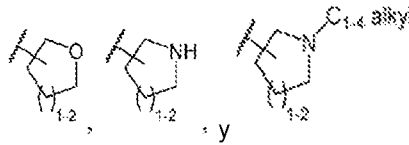


Y es independientemente alquileno C₁₋₆ o alquinileno C₂₋₄, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 3 R^e; en donde alquileno C₁₋₆ está opcionalmente interrumpido por un O;

45

R⁴ se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, CH₃ y OCH₃;

R^{6a} se selecciona independientemente entre: fenilo sustituido con 0 a 3 R^d; heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 R^d; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0 a 3 R^g; heterociclilo seleccionado entre



en donde el heterocicilo está sustituido con 0 a 3 R⁹; y
R^e se selecciona independientemente entre: F, OH y alquilo C₁₋₄.

5 En un cuarto aspecto, dentro del alcance del tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto en donde:

W es independientemente -NH-R^{6a} o -NH-Y-R⁶;

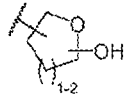
Y es independientemente alquileno C₁₋₄ sustituido con 0 a 3 R^e;

R¹ es H;

10 R³ es H;

R⁴ es H;

R^{6a} se selecciona independientemente entre: heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1 OH; y



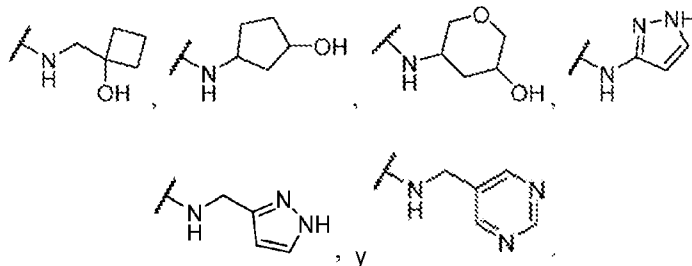
15

R⁶ es OH; y

R^e es independientemente OH o alquilo C₁₋₄.

20 En un quinto aspecto, dentro del alcance del cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto en donde:

W se selecciona independientemente entre: -NH(CH₂)_{2,4}OH, -NHCH₂CH(CH₃)OH, -NHCH₂CH(CH₂CH₃)OH, -NHCH₂C(CH₃)₂OH, -NH(CH₂)₂C(CH₃)₂OH, -NHCH₂C(CH₃)₂CH₂OH,



25

30 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 a 204 ilustrados o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

Otros aspectos y realizaciones de la invención

45 Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para modular (por ejemplo, agonizar, agonizar parcialmente, antagonizar) la actividad de NLRP3 que incluyen poner en contacto NLRP3 con una entidad química descrita en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descrito genérica o específicamente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que contengan el mismo). Los métodos para modular la actividad de NLRP3 pueden ser agonistas y agonistas parciales. Los métodos para modular la actividad de NLRP3 pueden ser agonistas. Los métodos para modular la actividad de NLRP3 pueden ser
50 parcialmente agonistas. Los métodos pueden incluir métodos *in vitro*, por ejemplo, poner en contacto con la entidad química una muestra que incluya una o más células que comprendan NLRP3 (por ejemplo, células THP-1). Los

métodos también pueden incluir métodos *in vivo*; por ejemplo, administrar la entidad química a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que tiene una enfermedad en la que un aumento de la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o al avance de la enfermedad (por ejemplo, cáncer; por ejemplo, un cáncer refractario).

5 Los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar una afección, enfermedad o trastorno en el que una disminución de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado a la señalización reprimida o deteriorada de NLRP3) contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o al avance de la afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

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

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

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

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

30 Los métodos de tratamiento pueden incluir administrar a un sujeto una entidad química descrita en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descrito genérica o específicamente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que contengan el mismo), en donde la entidad química se administra en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad en la que un aumento de la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o al avance de la enfermedad, tratando de este modo la enfermedad.

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

40 La entidad química puede administrarse junto con una o más terapias adicionales contra el cáncer (por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia con toxinas, inmunoterapia, crioterapia o genoterapia, o una combinación de las mismas; por ejemplo, terapias contra el cáncer que incluyen la administración de uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más) agentes adicionales contra el cáncer. Los ejemplos no limitantes de agentes adicionales contra el cáncer (agentes quimioterápicos) se seleccionan de un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida y/o oxaliplatino); un antimetabolito (por ejemplo, azatioprina y/o mercaptopurina); un terpenoide (por ejemplo, un alcaloide de la vinca y/o un taxano; por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina y/o vindesina, taxol, paclitaxel y/o docetaxel); una topoisomerasa (por ejemplo, una topoisomerasa de tipo I y/o una topoisomerasa de tipo 2); por ejemplo, camptotecinas, tales como irinotecán y/o topotecán; amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido); un antibiótico citotóxico (por ejemplo, actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina y/o mitomicina); una hormona (por ejemplo, un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante; por ejemplo, leuprolidina, goserelina, triptorelina, histrelina, bicalutamida, flutamida y/o nilutamida); un anticuerpo (por ejemplo, Abciximab, Adalimumab, Alemtuzumab, Atlizumab, Basiliximab, Belimumab, Bevacizumab, Bretuximab vedotina, Canakinumab, Cetuximab, Ceertolizumab pegol, Daclizumab, Denosumab, Eculizumab, Efalizumab, Gemtuzumab, Golimumab, Ibritumomab tiuxetano, Infliximab, Ipilimumab, Muromonab-CD3, Natalizumab, Ofatumumab, Omalizumab, Palivizumab, Panitumumab, Ranibizumab, Rituximab, Tocilizumab, Tositumomab y/o Trastuzumab); un agente antiangiogénico; una citocina; un agente trombótico; un agente inhibidor del crecimiento; un agente antihelmíntico; y un inhibidor de punto de control inmunitario que se dirige a un receptor de punto de control inmunitario seleccionado de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, inmunoglobulina de linfocitos T y mucina 3 (TIM3 o HAVCR2), Galectina 9 - TIM3, Fosfatidilserina - TIM3, proteína del gen de activación de linfocitos 3 (LAG3), MHC clase II - LAG3, ligando 4-1BB-4-1BB, ligando OX40-OX40, GITR, ligando GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, ligando CD40-CD40, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, ligando ICOS-ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, Butirofilinas, incluyendo BTNL2, familia Siglec, miembros de la familia TIGIT y PVR, KIR, ILT y LIR, NKG2D y NKG2A, MICA y MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, Fosfatidilserina, TIM3, Fosfatidilserina - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, Neuropilina,

CD160, CD30 y CD155 (por ejemplo, CTLA-4 o PD1 o PD-L1) y otros agentes inmunomoduladores, tales como interleucina-2 (IL-2), indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), IL-10, factor de crecimiento transformante- β (TGF β), CD39, CD73 Adenosina-CD39-CD73 y CXCR4-CXCL12.

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

Los ejemplos no limitantes de cáncer incluyen leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer anal, cáncer del apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo, carcinoma basocelular, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumores bronquiales, tumor carcinoide, tumores cardíacos, cáncer de cuello uterino, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer hipofaríngeo, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer laríngeo, leucemia mielógena crónica, cáncer de labios y de la cavidad bucal, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer bucal, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer faríngeo, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de testículo, 20 cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, cáncer de vagina y cáncer de vulva.

Puede haberse identificado que el mamífero tiene un cáncer o una enfermedad infecciosa. Las enfermedades infecciosas representativas incluyen, sin limitación, infección por *Acinobacter*, actinomycosis, tripanosomiasis africana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, amibiasis, anaplasmosis, carbunco, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por astrovirus, babesiosis, infección por *Bacillus cereus*, neumonía bacteriana, vaginosis bacteriana, infección por *Bacteroides*, balantidiasis, infección por *Baylisascaris*, infección por el virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, blastomycosis, fiebre hemorrágica boliviana, botulismo, fiebre hemorrágica brasileña, brucelosis, placa bubónica, infección por *Burkholderia*, úlcera de Buruli, infección por *Calicivirus*, campylobacteriosis, candidiasis, linfadenitis regional (enfermedad por arañazo de gato), celulitis, enfermedad de Chagas, chancroide, varicela, virus de Chikungunya, clamidia, infección por *Chlamydomyxa pneumoniae*, cólera, cromoblastomycosis, clonorquiasis, infección por *Clostridium difficile*, coccidioidomycosis, fiebre del Colorado por garrapatas, resfriado común, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, criptococosis, criptosporidiosis, larva migratoria cutánea, ciclosporiasis, cisticercosis, infección por citomegalovirus, fiebre del dengue, infección por *Desmodermus*, dientamoebiasis, difteria, difilobotriasis, dracunculiasis, fiebre hemorrágica del Ébola, equinococosis, erliquiosis, enterobiasis, infección por *Enterococcus*, infección por *Enterovirus*, tífus epidémico, infección por eritema, exantema súbito, fasciolopsiasis, fasciolosis, insomnio familiar letal, filariosis, intoxicación alimentaria por *Clostridium myonecrosis*, infección amebiana independiente, infección por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa, geotricosis, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, giardiasis, muermo, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal, infección por estreptococos del Grupo A, infección por estreptococos del Grupo B, infección por *Haemophilus influenzae*, exantema vírico de manos, pies y boca, síndrome pulmonar por hantavirus, enfermedad por Heartland virus, infección por *Helicobacter pylori*, síndrome urémico hemolítico, fiebre hemorrágica con síndrome renal, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, hepatitis E, herpes simple, histoplasmosis, infección por anquilostoma, infección por bocavirus humano, erliquiosis humana por *Ehrlichia ewingii*, anaplasmosis de granulocitos humanos, infección por metapneumovirus humano, erliquiosis monocítica humana, infección por el virus del papiloma humano, infección por el virus paragripal humano, himenolepiasis, mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr, gripe, isosporiasis, enfermedad de Kawasaki, queratitis, infección por *Kingella kingae*, kuru, fiebre de Lassa, enfermedad del legionario, fiebre de Pontiac, leishmaniasis, lepra, leptospirosis, listeriosis, enfermedad de Lyme, filariosis linfática, coriomeningitis linfocítica, paludismo, fiebre hemorrágica de Marburgo, sarampión, síndrome respiratorio de oriente medio, melioidosis, meningitis, enfermedad meningocócica, metagonimiasis, microsporidiosis, molusco contagioso, viruela del simio, paperas, tífus murino, neumonía por micoplasma, micetoma, miasis, conjuntivitis neonatal, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, nocardiosis, oncocercosis, paracoccidioidomycosis, paragonimiasis, pasteurellosis, pediculosis capilar, pediculosis corporal, pediculosis del pubis, enfermedad inflamatoria pélvica, tos ferina, peste, neumonía, poliomielititis, infección por *Prevotella*, meningoencefalitis amebiana primaria, leucoencefalopatía multifocal progresiva, psitacosis, fiebre Q, rabia, fiebre recurrente, infección por el virus sincicial respiratorio, rinopsporidiosis, infección por rinovirus, infección por rickettsia, rickettsiosis pustulosa, fiebre del valle del Rift, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, infección por rotavirus, rubéola, salmonelosis, síndrome respiratorio agudo grave, sarna, esquistosomiasis, septicemia, shigelosis, culebrilla, viruela, esporotricosis, envenenamiento alimenticio por estafilococos, infección por estafilococos, estrongiloidiasis, panencefalitis esclerosante subaguda, sífilis, teniasis, tétanos, tiña de la barba, tiña capilar, tiña corporal, tiña inguinal, tiña de la mano, tiña negra, tiña de los pies, onicomycosis, tiña versicolor, toxocariasis, tracoma, toxoplasmosis, triquinosis, tricomoniasis, tricuriasis, tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea, infección por *Ureaplasma urealyticum*, fiebre del valle, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía vírica, fiebre del Nilo Occidental, piedra blanca, infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla y cigomicosis.

- 65 La entidad química puede administrarse por vía intratumoral.

La entidad química puede administrarse por vía sistémica (incluyendo, pero sin limitación, por vía oral, subcutánea, intramuscular, intravenosa).

Los métodos pueden incluir además la identificación del sujeto.

5


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

Definiciones

10 Para facilitar la comprensión de la divulgación que se expone en el presente documento, a continuación se definen diversos términos adicionales. En general, la nomenclatura utilizada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descritos en el presente documento son los bien conocidos y empleados habitualmente en la técnica. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen en general el mismo significado que el que entiende
15 habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente divulgación.

A menos que se indique específicamente de otro modo en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "uno(a)" pueden referirse a uno(a), o a uno(a) o más.

20 A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

Con fines de claridad y según convención estándar en la técnica, se usa el símbolo  en las fórmulas y tablas para mostrar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al centro/núcleo de la estructura.

25

Además, por razones de claridad, donde un sustituyente tiene un guion (-) que no está entre dos letras o símbolos; este se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -OCH₃ está unido a través del átomo de oxígeno.

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

35 Un "agonista" de NLRP3 incluye compuestos que, a nivel de proteína, unen directamente o modifican NLRP3 de tal manera que aumenta la actividad de NLRP3, por ejemplo, mediante activación, estabilización, distribución alterada o de otra manera.

40 Determinados compuestos descritos en el presente documento, que agonizan a NLRP3 en menor medida que un agonista completo de NLRP3, pueden funcionar en los ensayos como antagonistas y agonistas. Estos compuestos antagonizan la activación de NLRP3 por un agonista completo de NLRP3 porque impiden el efecto completo de la interacción de NLRP3. Sin embargo, por sí mismos, los compuestos también activan alguna actividad de NLRP3, normalmente menos que una cantidad correspondiente del agonista completo de NLRP3. Dichos compuestos pueden denominarse "agonistas parciales de NLRP3".
45

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser agonistas (por ejemplo, agonistas completos) de NLRP3. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser agonistas parciales de NLRP3.

50 En general, existe un receptor en una conformación activa (R_a) e inactiva (R_i). Determinados compuestos que afectan al receptor pueden alterar la relación de R_a con respecto a R_i (R_a/R_i). Por ejemplo, un agonista completo aumenta la relación de R_a/R_i y puede causar un efecto de saturación "máxima". Cuando un agonista parcial se une al receptor, da una respuesta que es menor que la provocada por un agonista completo (por ejemplo, un agonista endógeno). Por tanto, la relación R_a/R_i para un agonista parcial es menor que para un agonista completo. Sin embargo, la fuerza de un agonista parcial puede ser mayor o menor que la del agonista completo.
55

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

"API" (siglas del inglés *active pharmaceutical ingredient*) se refiere a un principio activo.

60

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de una entidad química (por ejemplo, un compuesto que presenta actividad como agente de desacoplamiento mitocondrial o una sal y/o hidrato y/o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable; por ejemplo, un compuesto, tal como niclosamida o una sal y/o hidrato y/o cocrystal de la misma farmacéuticamente aceptable; por ejemplo, un compuesto, tal como un análogo de niclosamida, o una sal y/o hidrato y/o cocrystal del
65

mismo farmacéuticamente aceptables) que se administra y que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado incluye la reducción y/o el alivio de las señales, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se desvela en el presente documento que se requiere para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" adecuada en cualquier caso individual se determina utilizando cualquier técnica adecuada, tal como un estudio de aumento escalonado de la dosis.

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

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

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en el presente documento con otros componentes químicos (denominados colectivamente en este documento como "excipientes"), tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen en la técnica múltiples técnicas de administración de un compuesto, que incluyen, pero no se limitan a: administración rectal, oral, intravenosa, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye, pero no se limita a, un primate (por ejemplo, ser humano), mono, vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un ser humano.

Los términos "tratar", "que trata", y "tratamiento", en el contexto del tratamiento de una enfermedad o trastorno, pretenden incluir aliviar o abrogar un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados al trastorno, enfermedad o afección; o ralentizar la progresión, propagación o empeoramiento de una enfermedad, trastorno o afección o de uno o más de sus síntomas. El "tratamiento del cáncer", se refiere a uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibición, hasta cierto punto, del crecimiento tumoral, incluyendo, (i) desaceleración y (ii) detención completa del crecimiento; (2) reducción en el número de células tumorales; (3) mantener el tamaño del tumor; (4) reducción del tamaño del tumor; (5) inhibición, incluyendo (i) reducción, (ii) ralentización o (iii) prevención completa, de infiltración de células tumorales en órganos periféricos; (6) inhibición, incluyendo (i) reducción, (ii) ralentización o (iii) prevención completa, de metástasis; (7) mejora de la respuesta inmune antitumoral, lo que puede resultar en (i) el mantenimiento del tamaño del tumor, (ii) reducir el tamaño del tumor, (iii) ralentizar el crecimiento de un tumor, (iv) reducir, retardar o prevenir la invasión y/o (8) alivio, hasta cierto punto, de la gravedad o el número de uno o más síntomas asociados con el trastorno.

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

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

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

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

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

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo --O-haloalquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir los grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, grupos haloalcoxi C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi.

15

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

20

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

25 El término "aromático" se refiere generalmente a un anillo que incluye una matriz cíclica de electrones 4n + 2 estabilizados por resonancia, en donde n es un número entero (por ejemplo, 1 o 2). Los restos aromáticos incluyen grupos arilo y heteroarilo. El término "no aromático" describe cualquier fracción que no entra dentro de la definición de "aromático".

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

35

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

40

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

50

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

55

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

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

de los dibujos, así como de las reivindicaciones.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

- 5 Una entidad química (por ejemplo, un compuesto que modula (por ejemplo, agoniza o agoniza parcialmente) NLRP3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede administrarse como una composición farmacéutica que incluye la entidad química y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento.
- 10 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la presente invención o una sal del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15

Las entidades químicas se pueden administrar junto con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés), tales como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweenes, poloxámeros u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno y lanolina. Las ciclodextrinas, tales como α -, β - y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas u otros derivados solubilizados, también pueden utilizarse para potenciar el suministro de compuestos descritos en el presente documento. Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contienen una entidad química como se describe en el presente documento en el intervalo de 0,005 % a 100 % con el resto compuesto por un excipiente no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001 %-100 % de una entidad química proporcionada en el presente documento, en una realización 0,1-95 %, en otra realización 75-85 %, en una realización adicional 20-80 %. Los procedimientos específicos de preparación de dichas formas farmacéuticas son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22^a edición (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido. 2012).

20

25

30

35

Vías de administración y componentes de la composición

Las entidades químicas descritas en el presente documento o una composición farmacéutica de las mismas pueden administrarse a un sujeto que lo necesite mediante cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables incluyen, pero no se limitan a, bucal, cutánea, endocervicouterina, endosinusal, endotraqueal, entérica, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intramuscular, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intrameningea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinusal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosal, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal. Una vía de administración preferida es la parenteral (por ejemplo, intratumoral). Una vía de administración preferida es la sistémica.

40

45

50

Las composiciones pueden formularse para administración parenteral, por ejemplo, formularse para inyección a través de las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea o incluso intraperitoneal. Normalmente, dichas composiciones pueden prepararse como inyectables, ya sea en forma de soluciones o suspensiones líquidas; también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para su uso en la preparación de soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también pueden emulsionarse. Los expertos en la técnica conocerán la preparación de dichas formulaciones a la luz de la presente divulgación.

55

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

60

El transportador también puede ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos y

65

aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, usando un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, se preferirá incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante el uso en las composiciones de agentes retardadores de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

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

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

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

Pueden prepararse supositorios mezclando las entidades químicas descritas en el presente documento con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto y liberan el compuesto activo. Las composiciones para la administración rectal pueden estar en forma de enema.

Los compuestos descritos en el presente documento o una composición farmacéutica de los mismos pueden ser adecuados para el suministro local al aparato digestivo o GI mediante administración oral (por ejemplo, formas farmacéuticas sólidas o líquidas).

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, la entidad química se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar lácteo, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las composiciones pueden adoptar la forma de una forma farmacéutica unitaria, tal como una píldora o un comprimido y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con una entidad química proporcionada en el presente documento, un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio o similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante, tal como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma farmacéutica sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) se encapsula en una cápsula (cápsula a base de gelatina o celulosa). También se contemplan formas farmacéuticas unitarias en las que una o más entidades químicas proporcionadas en el presente documento o agentes activos adicionales, están separados físicamente; por

ejemplo, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gelatina de dos compartimentos, etc. También se contemplan formas farmacéuticas orales gastroresistentes o de liberación retardada.

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

10 Los excipientes pueden ser estériles y generalmente están exentos de materias no deseadas. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, bien conocidas. Para varios excipientes de formas de dosificación oral, como tabletas y cápsulas, no se requiere esterilidad. Normalmente basta con aplicar la norma de la USP (Farmacopea de los Estados Unidos de América)/NF (Formulario Nacional).

15 Las formas farmacéuticas orales sólidas pueden incluir además uno o más componentes que predisponen química y/o estructuralmente a la composición para el suministro de la entidad química al estómago o al GI inferior; por ejemplo, al colon ascendente y/o transversal y/o distal y/o al intestino delgado. Se describen técnicas de formulación de ejemplo en, por ejemplo, Filipski, K.J., *et al.*, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802.

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

25 Otros ejemplos incluyen técnicas dirigidas al tubo GI inferior. Para dirigirse a varias regiones del tubo intestinal, se dispone de varios recubrimientos y excipientes entéricos/sensibles al pH. Estos materiales son normalmente polímeros que están diseñados para disolverse o reducirse a intervalos de pH específicos, seleccionados en función de la región del tubo GI donde se desee liberar el fármaco. Estos materiales también sirven para proteger los fármacos lábiles del líquido gástrico o limitar la exposición en los casos en que el principio activo puede ser irritante para el tubo GI superior (por ejemplo, la serie de ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa, Coateric (acetato ftalato de polivinilo), acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, la serie Eudragit (copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo) y Marcoat). Otras técnicas incluyen formas farmacéuticas que responden a la flora local en el tubo GI, cápsula de suministro al colon controlada por presión y Pulsincap.

35 Las composiciones oculares pueden incluir, sin limitación, uno o más de los siguientes: viscosógenos (por ejemplo, carboximetilcelulosa, glicerina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol); estabilizadores (por ejemplo, Pluronic (copolímeros en tribloque), ciclodextrinas); conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, EDTA, SofZia (ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de zinc; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (complejo de oxígeno estabilizado; Allergan, Inc.)).

40 Las composiciones tópicas pueden incluir pomadas y cremas. Las pomadas son preparaciones semisólidas que se basan normalmente en vaselina u otros derivados del petróleo. Las cremas que contienen el agente activo seleccionado son normalmente emulsiones viscosas líquidas o semisólidas, con frecuencia de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases de crema normalmente son lavables con agua y contienen una fase oleaginosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleaginosa, también denominada en ocasiones fase "interna", generalmente comprende vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa, habitualmente, aunque no necesariamente, supera en volumen a la fase oleaginosa y, generalmente, contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero. Al igual que con otros transportadores o vehículos, una base para pomadas debería ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

50 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir uno o más de uno o más de los siguientes: lípidos, vesículas multilaminares reticuladas entre bicapas, nanopartículas o micropartículas biodegradables basadas en ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico) [PLGA] o basadas en polianhidrido y bicapas lipídicas sustentadas por partículas nanoporosas.

Dosis

55 Las dosis pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, de la gravedad de la afección que se esté tratando y del compuesto que se esté empleando. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular puede determinarla un experto en el campo de la medicina. La dosis diaria total puede dividirse y administrarse en partes a lo largo del día o mediante un suministro continuo.

60 Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente

1 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg).

Pautas posológicas

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

15 El periodo de administración de un compuesto descrito en el presente documento puede ser de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o mayor. Un período durante el que se detiene la administración puede ser durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o mayor. Un compuesto terapéutico puede administrarse a un individuo durante un periodo de tiempo seguido de un periodo de tiempo distinto. Un compuesto terapéutico puede administrarse durante un primer periodo y un segundo periodo después del primer periodo, deteniéndose la administración durante el segundo periodo, seguido de un tercer periodo en el que se inicia la administración del compuesto terapéutico y después un cuarto periodo después del tercer periodo en el que se detiene la administración. El período de administración de un compuesto terapéutico seguido de un período en el que se detiene la administración puede repetirse durante un período de tiempo determinado o indeterminado. Un período de administración puede ser de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o mayor. Un período durante el que se detiene la administración puede ser durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o mayor.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

40 Se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar un sujeto que tiene una afección, enfermedad o trastorno en el que un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado a una respuesta inmunitaria insuficiente) que contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o al avance de la afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer).

Indicaciones

45 El sujeto puede tener un cáncer. El mamífero se puede haber identificado como que tiene un cáncer o se le puede haber diagnosticado que tiene un cáncer.

50 Ejemplos no limitantes de cáncer incluyen: leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer anal, cáncer del apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo, carcinoma basocelular, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumores bronquiales, tumor carcinoide, tumores cardíacos, cáncer de cuello uterino, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, esteseoneuroblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer hipofaríngeo, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer laríngeo, leucemia mielógena crónica, cáncer de labios y de la cavidad bucal, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer bucal, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer faríngeo, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de testículo, 60 cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, cáncer de vagina y cáncer de vulva.

Ejemplos no limitantes de cáncer incluyen: cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

65 En la técnica se conocen bien métodos para diagnosticar que un sujeto tiene cáncer o para identificar que un mamífero que tiene cáncer. Por ejemplo, un profesional médico (por ejemplo, un médico, un ayudante de médico o un técnico)

puede diagnosticar el cáncer en un mamífero observando uno o más síntomas de cáncer en un mamífero. Los ejemplos no limitantes de síntomas de cáncer incluyen: cansancio, bulto o zona de engrosamiento que se percibe bajo la piel, cambios de peso, ictericia, oscurecimiento o enrojecimiento de la piel, llagas que no se curan, cambios en lunares existentes, cambios en los hábitos intestinales o vesicales, tos persistente o dificultad para respirar, dificultad para tragar, disfonía, indigestión o malestar persistente después de las comidas, dolor muscular o articular persistente e inexplicable, fiebre o sudores nocturnos persistentes e inexplicables y sangrado o equimosis inexplicables. Los métodos para diagnosticar que un sujeto tiene cáncer o para identificar que un sujeto tiene cáncer, pueden incluir además realizar una o más pruebas diagnósticas (por ejemplo, realizar una o más pruebas de diagnóstico en una biopsia o una muestra de sangre).

Un sujeto puede ser un sujeto que tiene un cáncer, un sujeto al que se le ha diagnosticado un cáncer, o un sujeto al que se le ha identificado un cáncer que no ha respondido a un tratamiento para el cáncer administrado previamente. En la técnica se conocen pruebas diagnósticas para diagnosticar que un sujeto tiene cáncer o para identificar que un mamífero tiene cáncer.

Se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar un sujeto que tiene una afección, enfermedad o trastorno en el que un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado a una respuesta inmunitaria insuficiente) que contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o al avance de la afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer).

La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método de tratamiento del cáncer, en donde el cáncer puede ser cualquier cáncer que no provoque una respuesta óptima del sistema inmunitario innato.

Sistema inmunitario innato, se refiere a una parte del sistema inmunitario que consta de células que reaccionan contra amenazas, tales como infecciones o cáncer, producidas en el organismo, de manera inespecífica de antígeno y que estimulan el sistema inmunitario adaptativo específico de antígeno. En general, la eliminación completa de la amenaza y la protección duradera (=inmunidad) requiere actividad del sistema inmunitario adaptativo, específico de antígeno, que a su vez depende de la estimulación del sistema inmunitario innato.

La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método de tratamiento del cáncer. El cáncer puede seleccionarse en función de la resistencia a la inhibición del punto de control de los linfocitos T, ya sea independiente del tipo de cáncer y en función de la falta de respuesta a la terapia previa con inhibidores del punto de control de linfocitos T o en función del tipo de cáncer que generalmente es resistente a la terapia con inhibidores del punto de control de linfocitos T, tal como el cáncer de mama positivo a receptores hormonales, cáncer microsatelital estable de colon o rectal, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método de tratamiento del cáncer que comprende un agonista de NLRP3 de la presente invención para tratar tumores no inflamados con baja infiltración de linfocitos T CD8+ para potenciar la inmunogenicidad del tumor y promover respuestas inflamatorias. Por ejemplo, la combinación puede usarse para tratar un tumor sólido en función de los resultados de una biopsia que demostró una infiltración baja de linfocitos T CD8+ o una expresión baja de genes producidos por linfocitos T CD8+.

Resistencia a inhibición del punto de control de linfocitos T, se refiere al avance del cáncer durante la terapia o a la falta de respuesta en los 6 meses de terapia según los criterios de respuesta de consenso para el cáncer respectivo, tal como RECIST1.1 para la mayoría de los tumores sólidos.

Infiltración de linfocitos T se refiere al porcentaje de linfocitos T de todas las células nucleadas mediante inmunohistoquímica de muestras de biopsia tumoral.

Infiltración de linfocitos T CD8+ se refiere al porcentaje de linfocitos CD8+ de todas las células nucleadas mediante inmunohistoquímica de muestras de biopsia tumoral.

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

El sujeto puede tener una enfermedad infecciosa. El sujeto se puede haber identificado como que tiene una enfermedad infecciosa o se le puede haber diagnosticado que tiene una enfermedad infecciosa. Por ejemplo, una enfermedad infecciosa puede ser provocada por una bacteria, virus, hongo, parásito o una micobacteria.

Ejemplos no limitantes de virus infecciosos incluyen: infección por *Acinobacter*, actinomycosis, tripanosomiasis africana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, amibiasis, anaplasmosis, carbunco, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por astrovirus, babesiosis, infección

por *Bacillus cereus*, neumonía bacteriana, vaginosis bacteriana, infección por *Bacteroides*, balantidiasis, infección por *Baylisascaris*, infección por el virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, blastomicosis, fiebre hemorrágica boliviana, botulismo, fiebre hemorrágica brasileña, brucelosis, placa bubónica, infección por *Burkholderia*, úlcera de Buruli, infección por *Calicivirus*, campobacteriosis, candidiasis, linfadenitis regional (enfermedad por arañazo de gato), celulitis, enfermedad de Chagas, chancroide, varicela, virus de Chikungunya, clamidia, infección por *Chlamydomphila pneumoniae*, cólera, cromoblastomicosis, clonorquiasis, infección por *Clostridium difficile*, coccidioidomicosis, fiebre del Colorado por garrapatas, resfriado común, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, criptococosis, criptosporidiosis, larva migratoria cutánea, ciclosporiasis, cisticercosis, infección por citomegalovirus, fiebre del dengue, infección por *Desmodermus*, dientamoebiasis, difteria, difilobotriasis, dracunculiasis, fiebre hemorrágica del Ébola, equinococosis, erliquiosis, enterobiasis, infección por *Enterococcus*, infección por *Enterovirus*, tífus epidémico, infección por eritema, exantema súbito, fasciolopsiasis, fasciolosis, insomnio familiar letal, filariosis, intoxicación alimentaria por *Clostridium myonecrosis*, infección amebiana independiente, infección por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa, geotricosis, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, giardiasis, muermo, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal, infección por estreptococos del Grupo A, infección por estreptococos del Grupo B, infección por *Haemophilus influenzae*, exantema vírico de manos, pies y boca, síndrome pulmonar por hantavirus, enfermedad por Heartland virus, infección por *Helicobacter pylori*, síndrome urémico hemolítico, fiebre hemorrágica con síndrome renal, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, hepatitis E, herpes simple, histoplasmosis, infección por anquilostoma, infección por bocavirus humano, erliquiosis humana por *Ehrlichia ewingii*, anaplasmosis de granulocitos humanos, infección por metapneumovirus humano, erliquiosis monocítica humana, infección por el virus del papiloma humano, infección por el virus paragripal humano, himenolepiasis, mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr, gripe, isosporiasis, enfermedad de Kawasaki, queratitis, infección por *Kingella kingae*, kuru, fiebre de Lassa, enfermedad del legionario, fiebre de Pontiac, leishmaniosis, lepra, leptospirosis, listeriosis, enfermedad de Lyme, filariosis linfática, coriomeningitis linfocítica, paludismo, fiebre hemorrágica de Marburgo, sarampión, síndrome respiratorio de oriente medio, melioidosis, meningitis, enfermedad meningocócica, metagonimiasis, microsporidiosis, molusco contagioso, viruela del simio, paperas, tífus murino, neumonía por micoplasma, micetoma, miasis, conjuntivitis neonatal, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, nocardiosis, oncocercosis, paracoccidioidomicosis, paragonimiasis, pasteurellosis, pediculosis capilar, pediculosis corporal, pediculosis del pubis, enfermedad inflamatoria pélvica, tos ferina, peste, neumonía, poliomielitis, infección por *Prevotella*, meningoencefalitis amebiana primaria, leucoencefalopatía multifocal progresiva, psitacosis, fiebre Q, rabia, fiebre recurrente, infección por el virus sincicial respiratorio, rinosporidiosis, infección por rinovirus, infección por rickettsia, rickettsiosis pustulosa, fiebre del valle del Rift, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, infección por rotavirus, rubéola, salmonelosis, síndrome respiratorio agudo grave, sarna, esquistosomiasis, septicemia, shigelosis, culebrilla, viruela, esporotricosis, envenenamiento alimenticio por estafilococos, infección por estafilococos, estrongiloidiasis, panencefalitis esclerosante subaguda, sífilis, teniasis, tétanos, tiña de la barba, tiña capilar, tiña corporal, tiña inguinal, tiña de la mano, tiña negra, tiña de los pies, onicomicosis, tiña versicolor, toxocariasis, tracomia, toxoplasmosis, triquinosis, tricomoniasis, tricuriasis, tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea, infección por *Ureaplasma urealyticum*, fiebre del valle, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía vírica, fiebre del Nilo Occidental, piedra blanca, infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla y cigomicosis.

En la técnica se conocen bien métodos para diagnosticar que un sujeto tiene una enfermedad infecciosa o para identificar que un sujeto tiene una enfermedad infecciosa. Por ejemplo, un profesional médico (por ejemplo, un médico, un ayudante de médico o un técnico) puede diagnosticar una enfermedad infecciosa en un sujeto observando uno o más síntomas de enfermedad infecciosa en un sujeto. Los ejemplos no limitantes de síntomas de enfermedad infecciosa incluyen: fiebre, diarrea, cansancio y mialgias. Los métodos para diagnosticar que un mamífero tiene una enfermedad infecciosa o para identificar que un sujeto tiene una enfermedad infecciosa pueden incluir además realizar una o más pruebas diagnósticas (por ejemplo, realizar una o más pruebas diagnósticas en una biopsia o una muestra de sangre). En la técnica se conocen pruebas diagnósticas para diagnosticar que un sujeto tiene una enfermedad infecciosa o para identificar que un sujeto tiene una enfermedad infecciosa.

50 *Terapia combinada*

La presente divulgación contempla pautas posológicas monoterapéuticas así como pautas posológicas de terapia combinada.

Los métodos descritos en el presente documento pueden incluir además, la administración de una o más terapias adicionales (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o una o más pautas posológicas terapéuticas) junto con la administración de los compuestos descritos en el presente documento.

Los métodos descritos en el presente documento pueden incluir además la administración de una o más terapias adicionales contra el cáncer.

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

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

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

20 El inhibidor del punto de control inmunitario se dirige a un receptor del punto de control inmunitario seleccionado entre CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1 y PD-1 - PD-L2.

El inhibidor del punto de control inmunitario puede seleccionarse entre: nivolumab (también conocido como "OPDIVO"; anteriormente denominado 5C4, BMS-936558, MDX-1106 u ONO-4538), pembrolizumab (también conocido como "KEYTRUDA", lambrolizumab y MK-3475. Véase el documento WO 2008/156712, PDR001 (Novartis; véase el documento WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca; AMP-514; véase el documento WO 2012/145493), cemiplimab (REGN-2810) (Regeneron; véase el documento WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; véase Si-Yang Liu *et al.*, J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), BGB-A317 (Beigene; véase los documentos WO 2015/35606 y US 2015/0079109), INCNSHR1210 (SHR-1210; Jiangsu Hengrui Medicine; véase el documento WO 2015/085847; Si Yang Liu *et al.*, J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), TSR-042 (ANB011; Tesaro Biopharmaceutical; véase el documento WO2014/179664), GLS-010 (WBP3055; Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; véase Si-Yang Liu *et al.*, J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; véase el documento WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; véase el documento WO 2017/040790), MGD013 (Macrogenics); IBI308 (Innovent; véanse los documentos WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, WO2017/133540); BMS-936559 (anteriormente 12A4 o MDX-1105; véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 7.943.743 y el documento WO 2013/173223), MPDL3280A (también conocido como RG7446, atezolizumab y TECENTRIQ; documento US 8217149; véase, también, Herbst *et al.* (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000, durvalumab (IMFINZI; MEDI-4736; AstraZeneca; véase el documento WO 2011/066389), avelumab (Pfizer; MSB-0010718C; BAVENCIO; véase el documento WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; véase el documento WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; véase el documento WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; véase Zhang *et al.*, Cell Discov. 7:3 (marzo de 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; véase, por ejemplo, el documento WO 2017/034916), CK-301 (Checkpoint Therapeutics; véase Gorelik *et al.*, AACR: Resumen 4606 (abril de 2016)); urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varilumab, CP-870893, BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, Bavixumab, CC-90002, bevacizumab, MNRP1685A, ipilimumab (YERVOY; Patente estadounidense n.º 6.984.720), MK-1308 (Merck), AGEN-1884 (Agenus Inc.; documento WO 2016/196237) y tremelimumab (anteriormente ticilimumab, CP-675.206; AstraZeneca; véase, por ejemplo, el documento WO 2000/037504 y Ribas, Update Cancer Ther. 2(3): 133-39 (2007)).

50 El inhibidor del punto de control inmunitario puede seleccionarse entre: nivolumab, pembrolizumab, JS001, BGB-A317, INCNSHR1210, TSR-042, GLS-010, STI-1110, MGD013, IBI308, BMS-936559, atezolizumab, durvalumab, avelumab, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, CK-301, urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varilumab, BMS-986016, ipilimumab, AGEN-1884 y tremelimumab.

55 El inhibidor del punto de control inmunitario puede seleccionarse entre: Urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, Varilumab, CP-870893, Pembrolizumab (PD1), Nivolumab (PD1), Atezolizumab (anteriormente MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), Avelumab (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, Lirilumab, IPH2201, Emactuzumab, INCB024360, Galunisertib, Ulocuplumab, BKT140, Bavixumab, CC-90002, bevacizumab y MNRP1685A.

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

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

65 El agente contra el cáncer adicional (agente quimioterápico) puede ser un agonista de STING. Por ejemplo, el agonista de STING puede incluir dinucleótidos cíclicos, tales como AMPc, GMPc y GAMPC, así como dinucleótidos cíclicos modificados que incluyen una o más de las siguientes características de modificación (enlace 2'-O/3'-O, enlace

fosforotioato, análogo de adenina y/o guanina, modificación de 2'-OH (por ejemplo, -OCH₃ o reemplazo, por ejemplo, -F o N₃). Véase, por ejemplo, el documento WO 2014/189805.

5 El agente quimioterápico adicional puede ser un agente alquilante. Los agentes alquilantes se denominan así por su capacidad para alquilar muchos grupos funcionales nucleófilos en las condiciones presentes en las células, incluyendo, pero sin limitación, las células cancerosas. Un agente alquilante puede incluir, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida y/u oxaliplatino. Los agentes alquilantes pueden actuar alterando la función celular mediante la formación de enlaces covalentes con los grupos amino, carboxilo, sulfhidrilo y fosfato en moléculas de importancia biológica o pueden actuar modificando el ADN de una célula. Un agente alquilante puede ser sintético, semisintético o derivado.

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

20 El agente quimioterápico adicional puede ser un alcaloide vegetal y/o terpenoide. Estos alcaloides se obtienen de las plantas y bloquean la división celular, en general, impidiendo la función de los microtúbulos. Un alcaloide y/o terpenoide vegetal puede ser un alcaloide de la vinca, una podofilotoxina y/o un taxano. En general, los alcaloides de la vinca, se unen a sitios específicos en la tubulina, inhibiendo el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos, generalmente durante la fase M del ciclo celular. Un alcaloide de la vinca puede obtenerse, sin limitación, del bigaro de Madagascar, *Catharanthus roseus* (conocida anteriormente como *Vinca rosea*). Un alcaloide de la vinca puede incluir, sin limitación, vincristina, vinblastina, vinorelbina y/o vindesina. Un taxano puede incluir, pero sin limitación, taxol, paclitaxel y/o docetaxel. Un alcaloide o terpenoide vegetal puede ser sintético, semisintético o derivado. Una podofilotoxina puede ser, sin limitación, un etopósido y/o tenipósido. Un taxano puede ser, sin limitación, docetaxel y/u ortataxel. Una terapia contra el cáncer puede ser una topoisomerasa. Las topoisomerasas son enzimas que mantienen la topología del ADN. La inhibición de las topoisomerasas de tipo I o de tipo II interfiere con la transcripción y la replicación del ADN alterando el superenrollamiento de ADN adecuado. Una topoisomerasa puede ser, sin limitación, un inhibidor de topoisomerasa de tipo I o un inhibidor de topoisomerasa de tipo II. Un inhibidor de la topoisomerasa de tipo I puede ser, sin limitación, una camptotecina. Una camptotecina puede ser, sin limitación, exatecán, irinotecán, lurtotecán, topotecán, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) y/o ST 1481. Un inhibidor de la topoisomerasa de tipo II puede ser, sin limitación, epipodofilotoxina. Una epipodofilotoxina puede ser, sin limitación, una amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y/o tenipósido. Una topoisomerasa puede ser sintética, semisintética o derivada, incluyendo los que se encuentran en la naturaleza, tales como, sin limitación, epipodofilotoxinas, sustancias naturales que se encuentran en la raíz de la mandrágora americana (*Podophyllum peltatum*).

40 El agente quimioterápico adicional puede ser un estilbenoide. Un estilbenoide puede ser, pero sin limitación, Resveratrol, Piceatanol, Pinosilvina, Pterostilbeno, Alfa-Viniferina, Ampelopsina A, Ampelopsina E, Diptoindonesina C, Diptoindosina F, Épsilon-viniferina, Flexuosol A, Gnetin H, Hemsleyanol D, Esperanzafenol, Trans-Diptoindonesina B, Astringina, piceid y diptoindonesina A. Un estilbenoide es sintético, semisintético o derivado.

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

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

65 El agente quimioterápico adicional puede seleccionarse entre acetato de abiraterona, altretamina, anhidrovinblastina, auristatina, bexaroteno, bicalutamida, BMS 184476, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzeno-sulfonamida, bleomicina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, cachectina, cemadotina, clorambucilo, ciclofosfamida, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvin-calceucoblastina, docetaxol, docetaxel, ciclofosfamida, carboplatino, carmustina, cisplatino, criptoficina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina (DTIC),

dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, dolastatina, doxorubicina (adriamicina), etopósido, 5-fluorouracilo, finasterida, flutamida, hidroxurea e hidroxureataxanos, ifosfamida, liarozol, lonidamina, lomustina (CCNU), MDV3100, mecloretamina (mostaza nitrogenada), melfalán, isetonato de mivobulina, rizoxina, sertenef, estreptozocina, mitomicina, metotrexato, taxanos, nilutamida, onapristona, paclitaxel, prednimustina, procarbazona, RPR109881, fosfato de estramustina, tamoxifeno, tasonermina, taxol, tretinoína, vinblastina, vincristina, sulfato de vindesina y vinflunina.

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

El agente quimioterápico adicional puede seleccionarse entre los esbozados en la Patente de EE.UU. 7.927.613.

Los métodos pueden incluir además la administración de uno o ambos de: (i) uno o más agentes antifúngicos (por ejemplo, seleccionados del grupo de bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, ketoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, efinaconazol, epoziconazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, propiconazol, ravusconazol, terconazol, voriconazol, abafungina, amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ácido benzoico, ciclopirox, flucitosina, 5-fluorocitosina, griseofulvina, haloprogina, tolnaftato, ácido undecilénico y bálsamo de Perú) y (ii) uno o más antibióticos (por ejemplo, seleccionados del grupo de amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, estreptomycin, espectinomycin, geldanamycin, herbimycin, rifaximina, loracarbef, ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatina, meropenem, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, ceftarolina fosamilo, ceftobiprol, teicoplanina, vancomicina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, clindamicina, lincomicina, daptomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espiramicina, aztreonam, furazolidona, nitrofurantoína, linezolid, posizolida, radezolid, torezolida, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, penicilina G, temocilina, ticarcilina, amoxicilina, calvulanato, ampicilina, sulbactam, piperacilina, tazobactam, ticarcilina, clavulanato, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidixico, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, mafenida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina de plata, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfamido-crisoidina, desmeclociclina, minociclina, oitetraciclina, tetraciclina, clofazimina, dapsona, dapreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazid, pirazinamida, rifampicina, rifabutina, rifapentina, estreptomycin, arsenamina, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinupristina, dalopristina, tianfenicol, tigeciclina, tinidazol, trimetoprima y teixobactina).

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

El segundo agente terapéutico o pauta puede administrarse al sujeto aproximadamente al mismo tiempo que el contacto con o la administración de la entidad química. A modo de ejemplo, el segundo agente terapéutico o pauta y la entidad química pueden proporcionarse al sujeto simultáneamente en la misma forma farmacéutica. Como ejemplo adicional, el segundo agente terapéutico o pauta y la entidad química, pueden proporcionarse al sujeto simultáneamente en formas farmacéuticas distintas.

El segundo agente terapéutico o pauta puede administrarse al sujeto después de entrar en contacto con o administrar la entidad química (por ejemplo, aproximadamente una hora después, o aproximadamente 6 horas después, o aproximadamente 12 horas después, o aproximadamente 24 horas después, o aproximadamente 48 horas después, o aproximadamente 1 semana después o aproximadamente 1 mes después).

Selección de pacientes

Los métodos descritos en el presente documento pueden incluir además la etapa de identificar a un sujeto (por ejemplo, un paciente) que necesite dicho tratamiento (por ejemplo, mediante una biopsia, endoscopia u otro método conocido en la técnica). La proteína NLRP3 puede servir de biomarcador para determinados tipos de cáncer.

Las entidades químicas y las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse a determinadas poblaciones de pacientes resistentes al tratamiento (por ejemplo, pacientes resistentes a los inhibidores de punto de

control).

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

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

Los compuestos de la invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para modular la actividad de NLRP3. La modulación puede comprender agonizar NLRP3.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Como puede apreciar el experto en la técnica, resultarán evidentes métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas del presente documento para los expertos habituales en la técnica. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse, por ejemplo, usando uno o más de los métodos descritos en el presente documento y/o usando métodos descritos en, por ejemplo, US 2015/0056224. En la técnica se conocen transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellas como las descritas en Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, Wiley-VCH, Nueva York, NY (1999); Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5ª edición, Wiley (2014); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos. Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la invención son conocidos, elaborados por métodos conocidos o están disponibles comercialmente. El experto en la materia también reconocerá las condiciones y reactivos descritos en el presente documento que pueden intercambiarse con equivalentes alternativos reconocidos en la técnica. Por ejemplo, en muchas reacciones, la trietilamina puede intercambiarse con otras bases, tales como bases no nucleófilas (por ejemplo, diisopropilamina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, 2,6-di-*tert*-butilpiridina o tetrabutilfosfazeno).

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

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

ACN = acetonitrilo
 AcOH = ácido acético
 BOP = Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
 CDCl₃ = cloroformo-*d*
 CD₃OD = metanol-*d*₄
 CH₂Cl₂ = diclorometano
 CH₃ReO₃ = metiltrioxorhenio
 Cs₂CO₃ = carbonato de cesio
 CuI = yoduro de cobre (I)
 d = doblete
 DCM = diclorometano
 DIEA = *N,N*-diisopropiletilamina
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 ES = ionización por electronebulización
 Et₂O = éter dietílico
 EtOAc = acetato de etilo
 EtOH = etanol
 equiv. = equivalentes
 g = gramo o gramos
 h = hora(s)
 HCl = cloruro de hidrógeno (normalmente como una solución)
 H₂O = agua
 H₂O₂ = peróxido de hidrógeno
 HATU = Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 I₂ = yodo
 K₂CO₃ = carbonato potásico

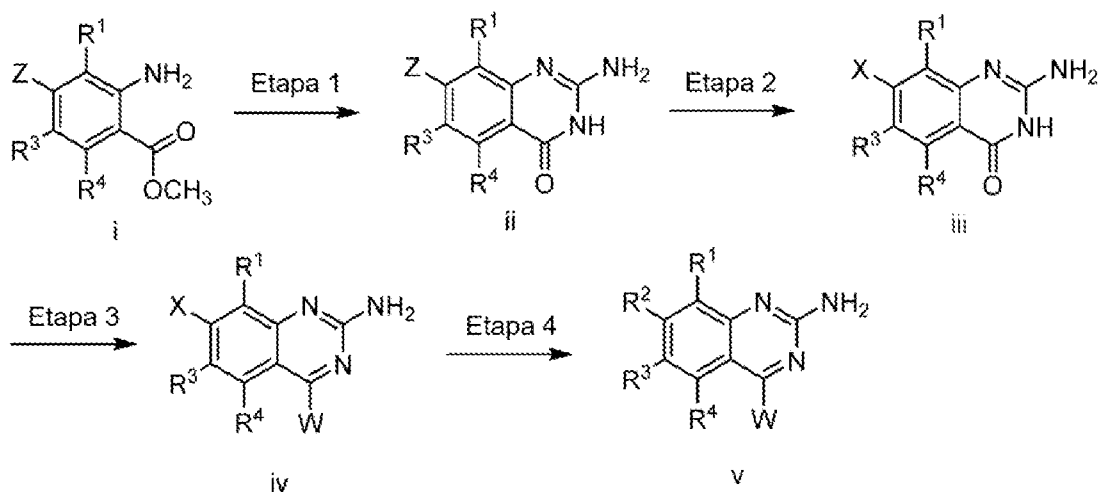
| | |
|----|--|
| | K ₂ HPO ₄ = fosfato potásico, dibásico |
| | KI = yoduro potásico |
| | kg = kilogramo(s) |
| | LC/MS = Cromatografía líquida-espectrómetro de masas |
| 5 | LiBH ₄ = borohidruro de litio |
| | m = multiplete |
| | m/z = relación masa/carga |
| | M = molar |
| | m-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico |
| 10 | mg = miligramo o miligramos |
| | MeOH = metanol |
| | MHz = megahercio |
| | ml = mililitro(s) |
| | mmol = milimol o milimoles |
| 15 | min = minuto o minutos |
| | NaHCO ₃ = hidrogenocarbonato sódico |
| | Na ₂ CO ₃ = carbonato sódico |
| | NaOH = hidróxido sódico |
| | Na ₂ SO ₄ = sulfato sódico |
| 20 | NEt ₃ y TEA = trietilamina |
| | NH ₄ OH o NH ₃ H ₂ O = hidróxido de amonio |
| | NH ₄ HCO ₃ = hidrogenocarbonato de amonio |
| | nm = nanómetro |
| 25 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) |
| | Pd(dppf)Cl ₂ = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) |
| | Pd(dppf)Cl ₂ DCM = Complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano |
| | Pd(OH) ₂ = hidróxido de paladio |
| 30 | PMB = <i>para</i> -metoxibencilo |
| | POCl ₃ = oxiclورو de fósforo |
| | ppm = partes por millón |
| | Pt = platino |
| | Pt/C = platino sobre carbono |
| | s = singlete |
| 35 | t = triplete |
| | TFA = ácido trifluoroacético |
| | TLC = cromatografía en capa fina |
| | TsCl = cloruro de <i>para</i> -tolueno sulfonilo |
| | °C = grados Celsius |
| 40 | μmol = micromole(s) |

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos de síntesis que se describen a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se escogen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, lo que debe ser fácilmente reconocido por un experto en la materia. Un experto en la materia de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán muy evidentes para un experto en la materia y por tanto, deben usarse métodos alternativos. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención. También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección (por ejemplo, Esquema 1).

Esquema 1



Etapa 1: La primera etapa comienza con un aminobenzoato (i) adecuadamente funcionalizado. Si se desea, el grupo Z puede ser el grupo R² encontrado en el producto final. Como alternativa, el grupo Z puede ser un grupo que se puede transformar en el grupo R² encontrado en el producto final, tal como bromo. Este aminobenzoato puede estar disponible comercialmente o sintetizarse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. En la etapa 1, el aminobenzoato (i) se hace reaccionar con un reactivo o combinación de reactivos para transformarlo en aminoquinazolinona (ii), tal como cianamida y ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como dioxano.

- 5
- 10
- 15

Etapa 2: En esta etapa opcional, el grupo Z presente en (ii) puede transformarse en un grupo X diferente. Este grupo X puede ser el grupo R² presente en el producto final, si se desea. Como alternativa, el grupo X puede ser un grupo que se puede transformar en el grupo R² en una fase posterior. Un experto en la técnica reconocerá que las condiciones seleccionadas para la etapa 2 dependerán de las identidades de los grupos X y Z. Por ejemplo, si el grupo Z es bromo, y el grupo X es un anillo heteroarilo, esta transformación puede efectuarse por reacción con un ácido borónico o éster borónico adecuado en presencia de un catalizador tal como PdCl₂(dppf), y una base tal como carbonato de cesio en una mezcla de disolventes tal como dioxano y agua.

- 20

Etapa 3: En la etapa 3, la quinazolona (iii) se hace reaccionar con un conjunto de reactivos apropiados para instalar el grupo W encontrado en la molécula final. Por ejemplo, si el grupo W deseado es una amina, esta transformación puede efectuarse haciendo reaccionar (iii) con la amina deseada, un reactivo tal como BOP y una base tal como DBU. Dependiendo de la identidad del grupo W deseado, pueden realizarse reacciones adicionales en este punto. Por ejemplo, si el grupo instalado contiene un alqueno y el grupo W deseado contiene un diol, esta transformación puede lograrse mediante reacción con un reactivo tal como tetróxido de osmio y un oxidante tal como NMO.

- 25

30 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Medición de la producción de IL-1β en células THP-1 diferenciadas con PMA

Se adquirieron células THP-1 en la Colección Americana de Cultivos Tipo y se subcultivaron siguiendo las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 que contenía FBS al 10 % termoinactivado, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomina (100 µg/ml), y se conservaron en fase logarítmica antes de realizar el procedimiento experimental. Antes del experimento, las células THP-1 se trataron con PMA (forbol 12-miristato-13-acetato) (10 µg/ml) durante 24 horas. El día del experimento se retiró el medio y las células unidas se trataron con tripsina durante 2 minutos, después, las células se recogieron, se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se centrifugaron, se resuspendieron en FBS inactivado por calor al 2 % con RPMI a una concentración de 1 x 10⁶ células/ml, y se cultivaron 100 µl en una placa de 96 pocillos. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron al medio de cultivo para conseguir la concentración deseada (por ejemplo, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 o 0,1 µM). Las células se incubaron con los compuestos durante 4 horas. Se recogió el sobrenadante celular y se evaluó la producción mediante ELISA. En cada experimento se realizó un control solo con vehículo. La concentración final de DMSO fue del 1 %. Los compuestos presentan un aumento de la producción relacionado con la dosis en las células THP-1 diferenciadas por PMA.

- 45

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

Se adquirieron células THP-1 en la Colección Americana de Cultivos Tipo y se subcultivaron siguiendo las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 que contenía FBS al 10 % termoinactivado, penicilina (100 unidades/ml, estreptomycin (100 μ g/ml), HEPES (10 mM) y piruvato de sodio (1 mM) y se conservaron en fase logarítmica antes de realizar el procedimiento experimental. Antes del experimento, las células THP-1 se trataron con PMA (forbol 12-miristato 13-acetato) (20 μ g/ml) durante la noche. El día del experimento, se retiró el medio y las células unidas se trataron con tripsina durante 2 minutos, después, las células se recogieron, se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se sedimentaron por centrifugación y se resuspendieron en FBS al 2 % termoinactivado con RPMI a una concentración de 50.000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos. Se recogió el sobrenadante acelular y se evaluó la producción mediante ELISA. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron al medio de cultivo para conseguir la concentración deseada (por ejemplo, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 o 0,1 μ M). Las células se incubaron con los compuestos durante 2 horas. En cada experimento se realizó un control solo con vehículo. La concentración final de DMSO fue del 1 %. Los compuestos presentan un aumento, relacionado con la dosis, de la producción de IL-1 β en células THP-1 diferenciadas con PMA.

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

Utilizando un dispensador acústico ECHO 550 (Labcyte), se añadieron diluciones en serie de los compuestos en DMSO a placas de 384 pocillos de bajo volumen a 100 nl/pocillo, para obtener una concentración final de partida de 10 μ M en el ensayo.

Se trataron células THP-1 en medio RPMI (Gibco, 11875) con FBS al 10 % a una densidad de 1×10^6 células/ml en un matraz T175 con una concentración final de forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) (Sigma, P1585) de 50 ng/ml durante una noche a 37 °C al 5 % de CO₂ para su diferenciación. Las células se recogieron al día siguiente después de enjuagar bien con dPBS usando tripsina al 0,5 %. Se preparó una solución celular de 1×10^6 células/ml para 50.000 células en 50 μ l/pocillo en medio RPMI con FBS al 2 %. Las células se sembraron usando una pipeta multicanal sobre las diluciones del compuesto en placas tratadas con cultivo tisular de fondo negro transparente, Greiner, de 384 pocillos (781090). Las placas se incubaron en una incubadora de 37 °C en CO₂ al 5 % durante 2 horas.

Después de incubar durante 2 horas, las placas con células se centrifugaron durante 5 minutos a 1200 rpm. Usando el manipulador de líquidos Felix (CyBio), 8 μ l del sobrenadante se transfirieron a placas proxy blancas de 384 pocillos de bajo volumen. (Perkin Elmer, 6008230). Para analizar el sobrenadante, se usó un kit de hTRF de IL1beta humana (CISBIO, 62HIL1BPEG). Se siguieron las instrucciones del kit para preparar la curva estándar de IL1Beta y después los anticuerpos del kit se diluyeron a 1:40 en lugar de a 1:20 según las instrucciones del kit). Una vez combinados, los anticuerpos se añadieron a las placas a razón de 5 μ l/pocillo. Las placas se sellaron y se incubaron a 4 °C durante una noche. A continuación, las placas se leyeron en el lector Perkin Elmer EnVision a 665/615 nm utilizando el láser de hTRF. Los compuestos presentaron un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1 β .

Medición de la producción - Ensayo en sangre entera humana

Utilizando un dispensador acústico ECHO 550 (Labcyte), se añadieron diluciones en serie de los compuestos en DMSO a placas de 384 pocillos de bajo volumen a 100 nl/pocillo, para obtener una concentración final de partida de 10 μ M en el ensayo.

Se pretrató sangre venosa humana obtenida de donantes sanos con LPS (Invivogen, n.º de Cat. tlr-eb1ps) a 1 ng/ml durante cuatro horas a 37 °C en una incubadora humidificada con 95 % de aire/5 % de CO₂. La sangre cebada se añadió a la placa del compuesto y se incubó durante 4 horas adicionales a 37 °C. La IL-1beta en los sobrenadantes se midió usando el kit AlphLISA (n.º de Cat. AL220) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los compuestos presentaron un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1 β . La CE50 se determinó usando como referencia sangre preparada pero sin tratar.

Medición de la producción - Protocolo de hTRF en ratón

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

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

Después de incubar durante 2 horas, las placas con células se centrifugaron durante 5 minutos a 1200 rpm. Usando

el manipulador de líquidos Felix (CyBio), se transfirieron 8 ul del sobrenadante a placas proxy blancas de 384 pocillos de bajo volumen. (Perkin Elmer, 6008230). Para analizar el sobrenadante, se usó un kit de hTRF de IL1beta humana (CISBIO, 62MIL1BPEH). Se siguieron las instrucciones del kit para preparar la curva estándar de IL1Beta (los anticuerpos del kit se diluyeron a 1:40 en lugar de a 1:20 según las instrucciones del kit). Una vez combinados, los anticuerpos se añadieron a las placas a razón de 5 ul/pocillo. Las placas se sellaron y se incubaron a 4 °C durante una noche. Las placas se leyeron en el lector Perkin Elmer EnVision a 665/615 nm utilizando el láser de hTRF. A continuación, los datos se convirtieron a pg/ml de IL1Beta. Los compuestos presentaron un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1 β .

- 10 Ensayos indicadores de unión a TLR7 y TLR8 humanos *in vitro*
 Células HEK-Blue humanas de crecimiento logarítmico, que coexpresan un gen de TLR7 o TLR8 y un gen indicador SEAP (siglas del inglés *secreted embryonic alkaline phosphatase*, fosfatasa alcalina embrionaria secretada; Invivogen, San Diego, CA) inducible por NF-kB/AP1, se añaden a pocillos individuales de una placa de 384 pocillos (15.000 células por 20 μ l por pocillo) y se conservan durante 24 h a 37 °C, con CO₂ al 5 %. Al día siguiente, los compuestos de prueba o el DMSO se distribuyen en pocillos distintos utilizando tecnología acústica de manipulación de líquidos (100 nl por pocillo) y las células se incuban posteriormente durante 18 h a 37 °C, con CO₂ al 5 %. La producción de SEAP celular se mide utilizando un instrumento lector de placas Envision treinta minutos después de añadir el reactivo Quanti-Blue recién preparado (preparado siguiendo las instrucciones del fabricante; Invivogen, San Diego, CA) a las reacciones celulares HEK-Blue TLR Nf-kB-SEAP. Todos los valores de CE₅₀ (la mitad de la concentración eficaz máxima) se determinan utilizando un programa informático de análisis de datos patentado. Valor de CE₅₀ normalizado = valor absoluto determinado ajustando la Y_{máx} al 100 % utilizando un patrón estándar de valores de ULR (unidad de luz relativa) de células tratadas con 50 μ M del estándar de referencia.

Ejemplos

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

MÉTODOS DE HPLC/MS Y HPLC PREPARATIVA/ANALÍTICA EMPLEADOS EN LA CARACTERIZACIÓN O PURIFICACIÓN DE LOS EJEMPLOS

- 35 La HPLC/MS analítica se realizó usando los siguientes métodos:

Método A. Columna: Chromolith ODS S5 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %;

Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 min; Flujo: 4 ml/min;

- 40 Método B. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: de B al 0 % a B al 100 % durante 3 min, a continuación, un mantenimiento de 0,50 min de B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV 220 nm;

- 45 Método C. Columna: Acquity BEH C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 2 % de B al 98 % de B durante 1 min, a continuación un mantenimiento de 0,5 min de B al 98 %; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: MS y UV.

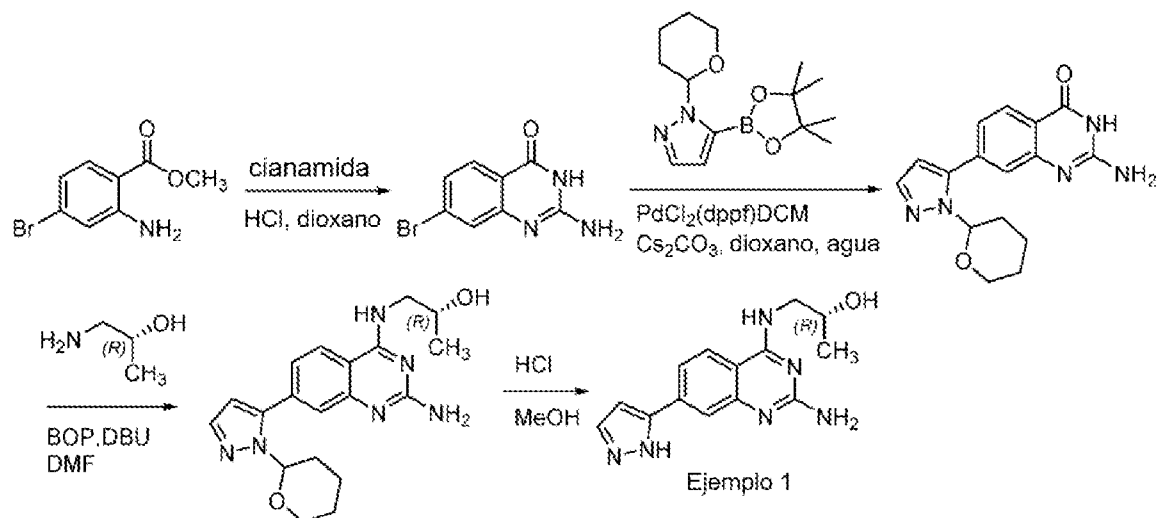
Método D. Columna: Chiral AS, 100 mm x 4,6 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil: CO₂ al 75 %: 25 % con DEA al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min.

- 50 Método E. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: de B al 0 % a B al 100 % durante 3 min, a continuación, un mantenimiento de 0,50 min de B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm).

Espectroscopía por resonancia magnética nuclear (RMN)

- 55 Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano interno (TMS) o de la posición de TMS inferida por el solvente de RMN deuterado. Las multiplicidades aparentes se reportan como: singlete-s, doblete-d, triplete-t, cuarteto-q, o multiplete-m. Los picos que exhiben ensanchamiento se denotan como a. Las integraciones son aproximadas. Cabe señalar que las intensidades de integración, formas del pico, los cambios químicos y las constantes de acoplamiento pueden depender del disolvente, concentración, temperatura, pH y otros factores. Adicionalmente, los picos que se superponen o se intercambian con agua o picos de disolventes en el espectro de RMN pueden no proporcionar intensidades de integración confiables. En algunos casos, los espectros de RMN se obtienen usando la supresión de picos de agua, lo que puede provocar que los picos superpuestos no sean visibles o que tengan una forma y/o integración alterada.

- 65 Ejemplo 1. (R)-1-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-2-ol



1A. 2-amino-7-bromoquinazolin-4(3H)-ona

- 5 A una mezcla de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo (485 mg, 2,1 mmol) y cianamida (106 mg, 2,5 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,69 ml, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas y a continuación se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con Et₂O. El precipitado de color blanco se recogió por filtración y se aclaró con Et₂O seguido de un pequeño enjuague con EtOH y enjuagues con agua. El sólido se secó al vacío para dar 2-amino-7-bromoquinazolin-4(3H)-ona
- 10 (429 mg, 85 % de rendimiento). TR de HPLC: 0,605 min (Método A). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 240. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,33-8,04 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H).

1B. 2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona

- 15 A una mezcla de 2-amino-7-bromoquinazolin-4(3H)-ona (2,86 g, 11,9 mmol), 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3,97 g, 14,3 mmol) y Cs₂CO₃ (11,6 g, 35,7 mmol) en dioxano (120 ml) y agua (30 ml) se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf)·DCM (0,97 g, 1,2 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó con un condensador de reflujo en un bloque de calentamiento a 110 °C. Una vez completada, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Al residuo se le añadió NaOH 1 M (120 ml) y se agitó
- 20 durante 20 minutos. La mezcla se filtró a través de celite con enjuagues de NaOH 1 M. Las aguas madre acuosas básicas se acidificaron lentamente con ácido cítrico acuoso 1 M a pH 4 y el precipitado de color castaño claro resultante se recogió por filtración con enjuagues de agua. El sólido se secó al vacío para dar 2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona (2,28 g, 61,5 % de rendimiento). TR de HPLC: 1,138 min (Método A). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 312. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,35-10,75 (m, 1H), 7,96 (d a, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d a, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,66-6,36 (m, 3H), 5,26 (d a, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,01 (d a, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,57 (t a, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 1,93 (s a, 1H), 1,78 (d a, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,65-1,48 (m, 3H).
- 25

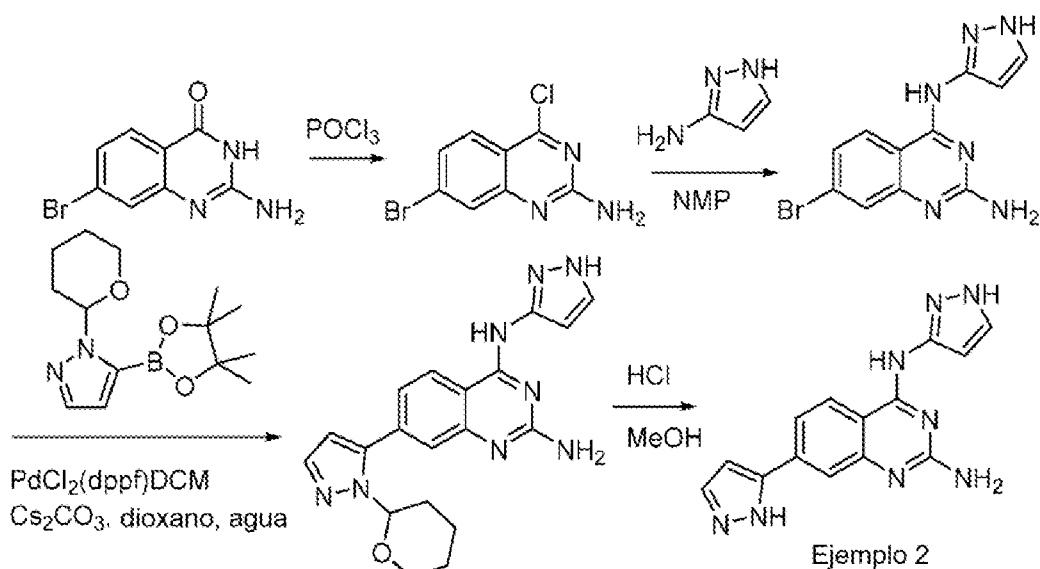
1C. (2R)-1-((2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-2-ol

- 30 A una mezcla de 2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) y BOP (92 mg, 0,21 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadió DBU (73 µl, 0,48 mmol) y la solución de color rojo oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y a continuación se añadió (R)-1-aminopropan-2-ol (0,019 ml, 0,241 mmol). Cuando se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y LiCl ac. al 10 % y se extrajo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el material en bruto que se usó directamente sin
- 35 purificación. TR de HPLC: 1,340 min (Método A). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 369.

Ejemplo 1

- 40 A una solución de (2R)-1-((2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-2-ol (58,9 mg, 0,16 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (241 µl, 0,96 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completó, el precipitado de color blanco que se formó se recogió por filtración con enjuagues de EtOH y se secó al vacío para dar (R)-1-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-2-ol, HCl (34,1 mg, 65,5 % de rendimiento).

- 45 Ejemplo 2. N4-(1H-pirazol-3-il)-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina



2A. 7-bromo-4-cloroquinazolin-2-amina

Una mezcla de 2-amino-7-bromoquinazolin-4(3H)-ona (600 mg, 2,5 mmol) en POCl_3 (6 ml, 64 mmol) se calentó en un vial de 40 ml cerrado herméticamente en una atmósfera de N_2 en un bloque de calentamiento a 100°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró, a continuación se añadieron hielo y agua y la mezcla de reacción lentamente se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado. El sólido de color amarillo formado se recogió por filtración con enjuagues de agua y se secó al vacío para dar 7-bromo-4-cloroquinazolin-2-amina (629 mg, 97 %). TR de HPLC: 1,097 min (Método A). LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258$.

2B. 7-bromo-N4-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-2,4-diamina

Una mezcla de 7-bromo-4-cloroquinazolin-2-amina (60 mg, 0,23 mmol) y 1H-pirazol-3-amina (77 mg, 0,92 mmol) en NMP (0,6 ml) se calentó en un bloque de calentamiento a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y NaHCO_3 acuoso saturado. El sólido de color amarillo pálido formado se recogió por filtración con enjuagues de agua y se secó al vacío para dar 7-bromo-N4-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-2,4-diamina (56,9 mg, 80 %). TR de HPLC: 1,078 min (Método A). LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305$.

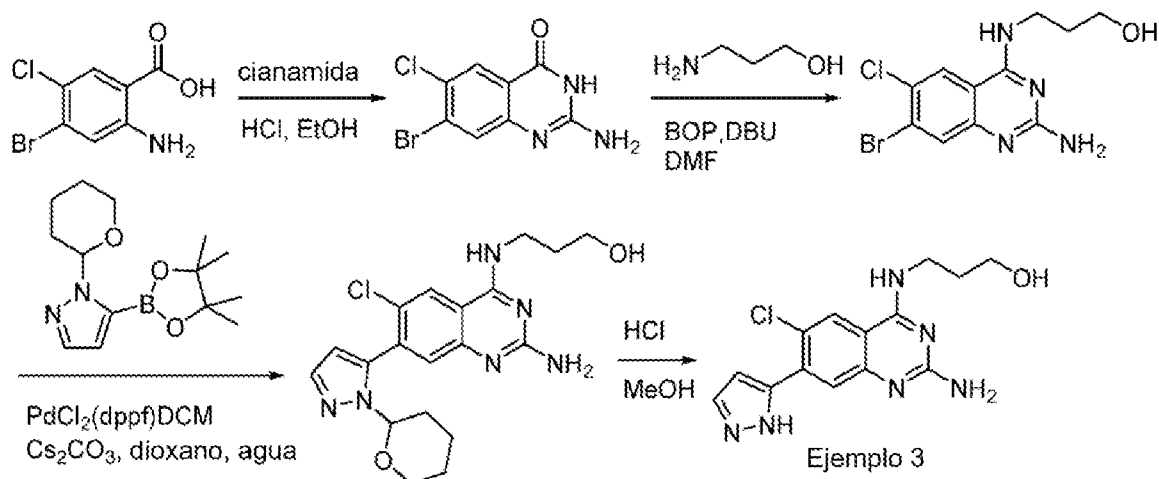
2C. N4-(1H-pirazol-3-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina

A una mezcla de 7-bromo-N4-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-2,4-diamina (56,9 mg, 0,13 mmol), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (56,6 mg, 0,20 mmol) y Cs_2CO_3 (133 mg, 0,40 mmol) en dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió un aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (11 mg, 0,014 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se calentó en un bloque de calentamiento a 80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración con enjuagues de agua. El sólido se secó al vacío para dar N4-(1H-pirazol-3-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina que se usó directamente sin purificación. TR de HPLC: 1,483 min (Método A). LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377$.

Ejemplo 2

A una solución de N4-(1H-pirazol-3-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina (51 mg, 0,13 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (68 μl , 0,27 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completó, el precipitado blanco que se formó se recogió por filtración con enjuagues de EtOH y se secó al vacío. El sólido se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: un mantenimiento de 5 minutos de B al 0 %, 0-20 % de B durante 25 minutos, a continuación un mantenimiento de 5 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25°C . La recogida de fracciones se activó por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar N4-(1H-pirazol-3-il)-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina (16,6 mg, 29 % de rendimiento) en forma de una sal TFA.

Ejemplo 3. 3-((2-amino-6-cloro-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol



3A. 2-amino-7-bromo-6-cloroquinazolin-4(3H)-ona

- 5 A una mezcla de ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (500 mg, 1,99 mmol) y cianamida (504 mg, 11,9 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió HCl acuoso concentrado (0,49 ml, 5,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se añadieron cianamida (504 mg, 11,9 mmol) y HCl acuoso concentrado (0,49 ml, 5,9 mmol), y la reacción se calentó en un bloque de calentamiento a 50 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado de color amarillo se recogió por filtración y se aclaró con EtOH. El sólido se secó al vacío para dar 2-amino-7-bromo-6-cloroquinazolin-4(3H)-ona (356,1 mg, 65 % de rendimiento). TR de HPLC: 0,953 min (Método A).

3B. 3-((2-amino-7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol

- 15 A una mezcla de 2-amino-7-bromo-6-cloroquinazolin-4(3H)-ona (50 mg, 0,18 mmol) y BOP (105 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadió DBU (41 µl, 0,27 mmol) y la solución de color rojo oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y a continuación se añadió 3-amino-1-propanol (42 µl, 0,54 mmol). Cuando se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y LiCl acuoso al 10 % y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con LiCl acuoso al 10 %, a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el 3-((2-amino-7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (46,2 mg, 76 % de rendimiento). TR de HPLC: 1,257 min (Método A). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 331.

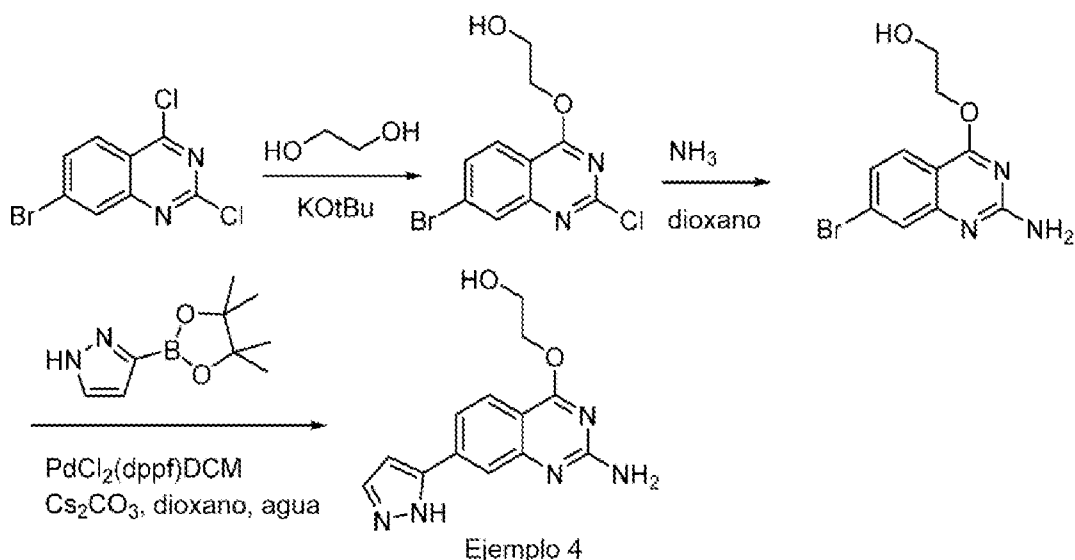
3C. 3-((2-amino-6-cloro-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol

- 25 A una mezcla de 3-((2-amino-7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (46 mg, 0,13 mmol), 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (46 mg, 0,16 mmol) y Cs₂CO₃ (136 mg, 0,41 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11 mg, 0,014 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó en un bloque de calentamiento a 110 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración con enjuagues de agua. El sólido se secó al vacío para dar 3-((2-amino-6-cloro-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (35 mg, 62 % de rendimiento) que se usó directamente sin purificación. TR de HPLC: 1,472 min (Método A). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 403.

Ejemplo 3

- 35 A una solución de 3-((2-amino-6-cloro-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (35 mg, 0,087 mmol) en MOH (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (109 µl, 0,43 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completó, la mezcla de reacción se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos de B al 0 %, 0-40 % de B durante 20 minutos, a continuación un mantenimiento de 4 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 3-((2-amino-6-cloro-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (11,2 mg, 29 % de rendimiento) en forma de una sal TFA.

Ejemplo 4. 2-((2-amino-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)oxi)etan-1-ol



4A. 2-((7-bromo-2-cloroquinazolin-4-il)oxi)etan-1-ol

5 A una mezcla de 7-bromo-2,4-dicloroquinazolina (100 mg, 0,36 mmol) en NMP (2 ml) enfriado en un baño de hielo/MeOH se le añadió una solución de KOTBu (44 mg, 0,39 mmol) en etilenglicol (0,2 ml). La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo/MeOH, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se añadieron agua y NaHCO₃ acuoso saturado para dar un precipitado de color blanco. El precipitado de color blanco se recogió por filtración, se aclaró con agua y a continuación se secó al vacío para dar 2-((7-bromo-2-cloroquinazolin-4-il)oxi)etan-1-ol (77 mg, 70 % de rendimiento). TR de HPLC: 1,763 min (A). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 303. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (dd, *J* = 8,7, 0,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 1,9, 0,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 5,05 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 3,86-3,81 (m, 2H).

4B. 2-((2-amino-7-bromoquinazolin-4-il)oxi)etan-1-ol

15 Una mezcla de 2-((7-bromo-2-cloroquinazolin-4-il)oxi)etan-1-ol (67 mg, 0,22 mmol) en amoniaco 0,5 M en dioxano (4,4 ml, 2,2 mmol) se calentó a 120 °C en un tubo a presión de pared gruesa de 20 ml durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y a continuación se purificó mediante una columna de gel de sílice (24 g, ISCO) eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ al 100 % con respecto a MeOH al 10 %/CH₂Cl₂. Los tubos con producto se recogieron, se concentraron y a continuación se secaron al vacío para dar 2-((2-amino-7-bromoquinazolin-4-il)oxi)etan-1-ol (16,9 mg, 26 % de rendimiento). TR de HPLC: 0,798 min (Método A). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 284.

Ejemplo 4

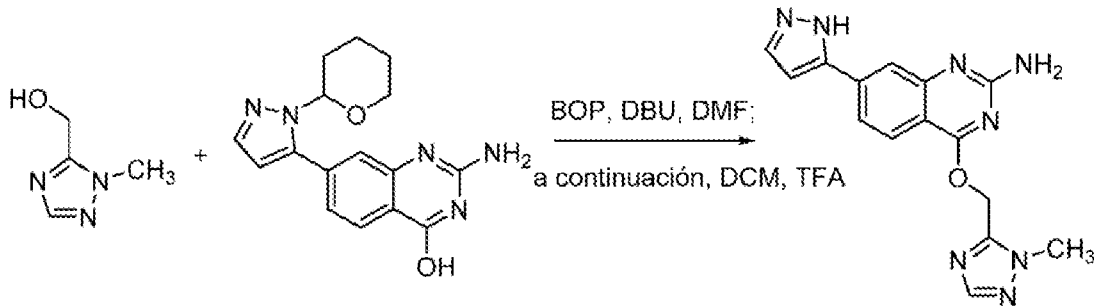
25 A una mezcla de 2-((2-amino-7-bromoquinazolin-4-il)oxi)etan-1-ol (16,9 g, 0,059 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (23 g, 0,11 mmol) y Cs₂CO₃ (58 mg, 0,17 mmol) en dioxano (0,4 ml) y agua (0,04 ml) se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,8 mg, 0,0059 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó en un vial de 1 dram cerrado herméticamente y se calentó en un bloque de calentamiento a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y a continuación se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 2 minutos de B al 0 %, 0-40 % de B durante 20 minutos, a continuación un mantenimiento de 4 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 2-((2-amino-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)oxi)etan-1-ol (7,1 g, 42 % de rendimiento).

Ejemplo 5 y Ejemplo 6: Enantiómero A y Enantiómero B de 5-(((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona

40 La separación quiral de 5-(((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona racémica (18 mg, 0,05 mmol) se realizó con las siguientes condiciones: Columna: Chiral AS, 250 mm x 30 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 75 %: 25 % con DEA al 0,1 %; Caudal: 100 ml/min. Las fracciones que contenían el Enantiómero A se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 5,9 mg, 36,5 % de rendimiento. Las fracciones que contenían el Enantiómero B se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 5,6 mg, 34,6 % de rendimiento. Condiciones de SFC quiral analítica Columna: Chiral AS, 100 mm x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 75 %: 25 % con DEA al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min. TR del Ejemplo 5: 3,8 min. TR del Ejemplo

6: 6,2 min.

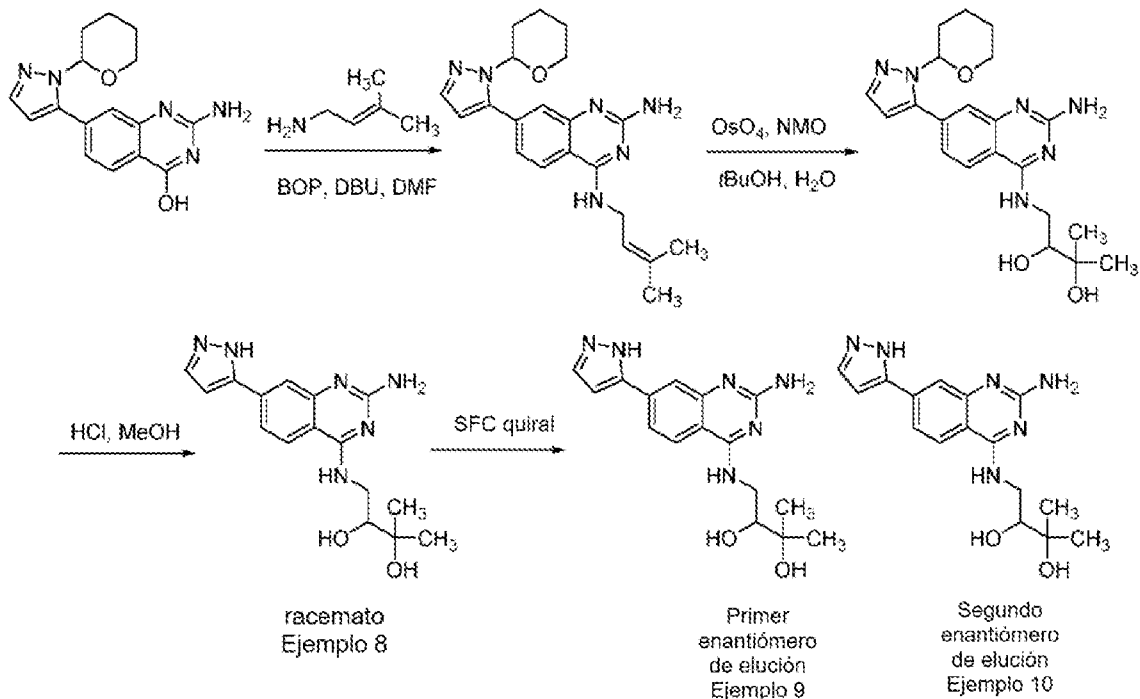
Ejemplo 7. 4-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metoxi)-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-2-amina



5 A una suspensión de 2-amino-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-ol (25 mg, 0,080 mmol) y (1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanol, HCl (36,0 mg, 0,241 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron DBU (0,054 ml, 0,361 mmol) y BOP (46,2 mg, 0,104 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se disolvió en 0,5 ml de DCM y 0,5 ml de TFA. Después de aprox. 45 minutos, la reacción se concentró, se destiló azeotrópicamente con DCM, se disolvió en DMF y se filtró a través de un filtro de jeringa. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos de B al 0 %, 0-40 % de B durante 25 minutos, a continuación un mantenimiento de 4 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 4-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metoxi)-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-2-amina (6,9 mg, 27 %).

20 Ejemplo 8. *rac*-1-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-3-metilbutano-2,3-diol, TFA y

Ejemplo 9 y Ejemplo 10. 1-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-3-metilbutano-2,3-diol en forma de enantiómeros individuales no identificados



25 8A. N4-(3-metilbut-2-en-1-il)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina

30 A una suspensión de 2-amino-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-ol (50 mg, 0,161 mmol) y 3-metilbut-2-en-1-amina, HCl (78 mg, 0,642 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DBU (0,145 ml, 0,964 mmol) y BOP (142 mg, 0,321 mmol). Después de 3 horas, la reacción se combinó con una ejecución de reacción idéntica en 25 mg

de 2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-ol. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se purificó a través de ISCO (columna de 24 g; DCM/MeOH; gradiente del 0 al 10 %) para dar N4-(3-metilbut-2-en-1-il)-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina, que se llevó directamente a la siguiente reacción. M/Z = 379,4 (M+H).

5

8B. 1-((2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-3-metilbutano-2,3-diol

A una solución de N4-(3-metilbut-2-en-1-il)-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina (77 mg, 0,102 mmol) (pureza estimada al 50 %) y NMO (23,83 mg, 0,203 mmol) en agua (100 μ l) y tBuOH (500 μ l) se le añadió tetraóxido de osmio (2,5 % en tBuOH) (25,5 μ l, 2,034 μ mol). Después de 5 horas, la reacción se diluyó con EtOAc, se interrumpió con bisulfito sódico sólido y se agitó durante una noche. La reacción se combinó con una ejecución de reacción idéntica a la misma escala. El residuo se purificó a través de ISCO (columna de 24 g; DCM/MeOH; gradiente del 0 al 15 %) para dar 1-((2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-3-metilbutano-2,3-diol (68 mg, 81 % en dos etapas). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59-7,45 (m, 2H), 6,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,30 (d a, J = 9,7 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,71-3,45 (m, 4H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,83 (d a, J = 12,9 Hz, 1H), 1,66-1,51 (m, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

15

Ejemplo 8

20

A una solución de 1-((2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-3-metilbutano-2,3-diol (68 mg, 0,165 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió HCl acuoso concentrado (80 μ l, 0,974 mmol). Después de 45 minutos, la reacción se concentró, se destiló azeotrópicamente con MeOH, a continuación se disolvió en MeOH y se filtró a través de un filtro de jeringa. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 5 minutos de B al 0 %, 0-25 % de B durante 25 minutos, a continuación un mantenimiento de 8 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar *rac*-1-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-3-metilbutano-2,3-diol (31,2 mg, 42 %, Ejemplo 8 (racemato)). El material racémico se purificó a través de SFC preparativa con las siguientes condiciones: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral IC 250 mm x 21 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil: CO₂ al 70 %/MeOH al 30% con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 60 ml/min. TR del Pico 1: 11,37 min. TR del Pico 2: 13,85 min.

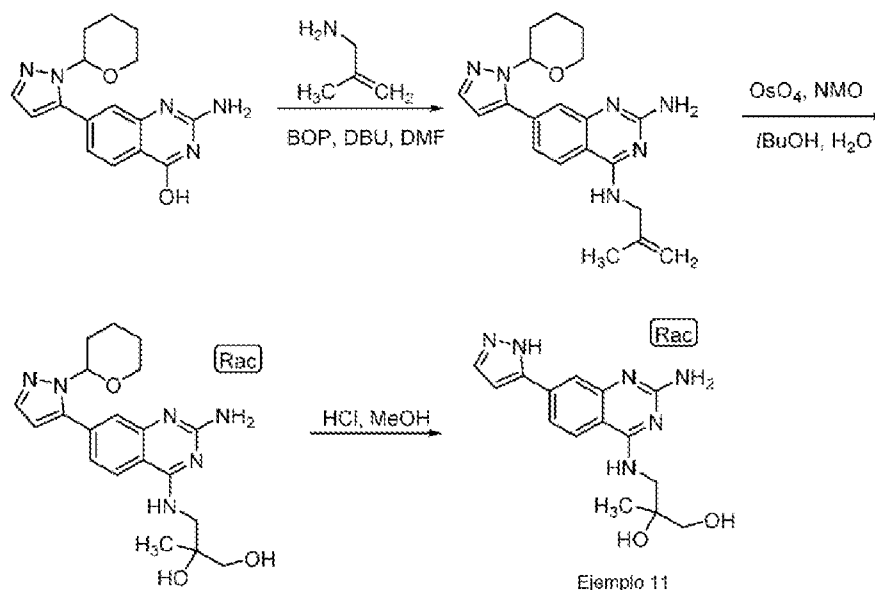
35

Ejemplo 9 y Ejemplo 10 (enantiómeros individuales no identificados)

40

Condiciones de SFC quiral analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 150 mm x 4,6 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil: CO₂ al 70 %/MeOH al 30% con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min. Ejemplo 9 (Primer isómero de elución): Rendimiento de 9,2 mg. TR de SFC quiral del Pico 1: 7,5 min. Ejemplo 10 (Segundo isómero de elución): Rendimiento de 9,6 mg. TR de SFC quiral del Pico 2: 9,1 min.

Ejemplo 11. *rac*-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-2-metilpropano-1,2-diol



11A. N4-(2-metilalil)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina

A una suspensión de 2-amino-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-ol (75 mg, 0,241 mmol) y 2-metilprop-2-en-1-amina (68,5 mg, 0,964 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DBU (0,218 ml, 1,445 mmol) y BOP (213 mg, 0,482 mmol). La reacción se agitó durante una noche, a continuación se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se purificó a través de ISCO (columna de 24 g; DCM/MeOH; gradiente del 0 al 10 %) para dar N4-(2-metilalil)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina (168 mg, pureza estimada al 50 %), que se llevó directamente a la siguiente etapa. M/Z = 399,3 (M+H).

10 11B. *rac*-3-((2-amino-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-2-metilpropano-1,2-diol

A una solución de N4-(2-metilalil)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina (88 mg, 0,241 mmol) en tBuOH (1339 μ l) y agua (268 μ l) se añadió tetraóxido de osmio (2,5 % en tBuOH) (60,5 μ l, 4,82 μ mol) y NMO (56,5 mg, 0,482 mmol). La reacción se agitó durante una noche, a continuación se añadieron 110 mg de NMO y 0,12 ml de tetraóxido de osmio (2,5 % en tBuOH). Después de seis horas, se añadieron NMO (56,5 mg, 0,482 mmol) y tetraóxido de osmio (2,5 % en tBuOH) (60,5 μ l, 4,82 μ mol). Después de tres horas más, la reacción se diluyó con EtOAc, se interrumpió con hidrogenosulfito sódico, y a continuación se agitó durante el fin de semana. El material se absorbió sobre gel de sílice. El residuo se purificó a través de ISCO (columna de 24 g; DCM/MeOH; gradiente del 0 al 15 %) para dar 3-((2-amino-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-2-metilpropano-1,2-diol (100 mg, 0,251 mmol, 104 % de rendimiento). M/Z = 365,3 (M+H).

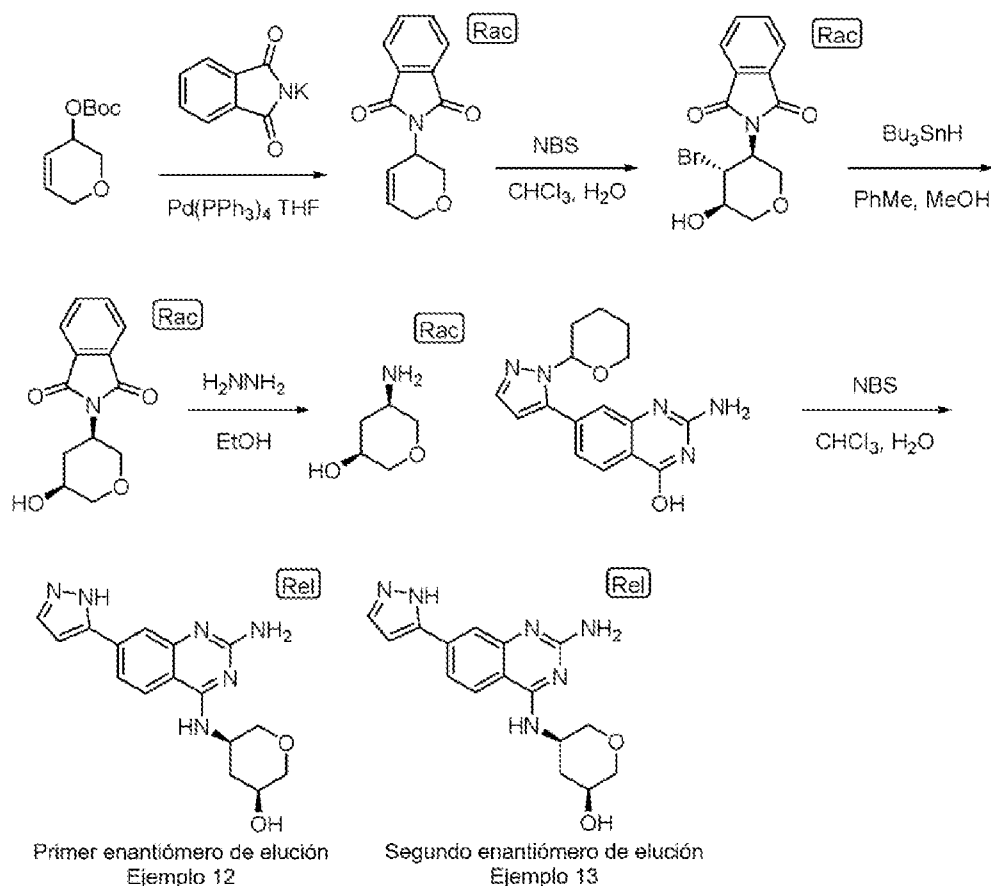
Ejemplo 11

Se disolvió 3-((2-amino-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-2-metilpropano-1,2-diol (100 mg, 0,251 mmol) en MeOH (2,5 ml) y se añadieron 100 μ l de HCl concentrado. Después de 1 hora, la reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con MeOH. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos de B al 0 %, 0-40 % de B durante 20 minutos, a continuación un mantenimiento de 4 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar *rac*-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-2-metilpropano-1,2-diol (15,8 mg, 20 %).

35 Ejemplo 12. *cis*-(3R,5S)-5-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-ol (primer enantiómero de elución) y

Ejemplo 13. *cis*-(3R,5S)-5-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-ol (segundo enantiómero de elución) en forma de enantiómeros individuales sin asignar

40

12A. *rac*-2-((3,6-dihidro-2H-piran-3-il)isoindolin-1,3-diona

Se pusieron (3,6-dihidro-2H-piran-3-il) carbonato de *terc*-butilo (1 g, 4,99 mmol), 1,3-dioxoisoindolin-2-ida, K⁺ (1,110 g, 5,99 mmol) y (3,6-dihidro-2H-piran-3-il) carbonato de *terc*-butilo (1 g, 4,99 mmol) en un vial a presión. El vial se puso al vacío y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se añadió THF (24,97 ml) y la reacción se envolvió en papel de aluminio y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se purificó a través de ISCO (columna de 24 g; Hex/EtOAc; gradiente del 0 al 50 %) para dar 2-((3,6-dihidro-2H-piran-3-il)isoindolin-1,3-diona (0,848 g, 3,70 mmol, 74,1 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,85 (dd a, *J* = 4,3, 3,1 Hz, 2H), 7,80-7,62 (m, 2H), 6,03 (d a, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,82 (d a, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,03 (d a, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 4,08-3,89 (m, 2H).

12B. *rac*-2-((3R,4S,5S)-4-bromo-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)isoindolin-1,3-diona

A una solución de 2-((3,6-dihidro-2H-piran-3-il)isoindolin-1,3-diona (400 mg, 1,745 mmol) en cloroformo (11,633 ml) y agua se le añadió NBS (932 mg, 5,23 mmol). El vial se cubrió con una lámina y se agitó durante una noche en una campana extractora oscurecida. Se añadió NBS (932 mg, 5,23 mmol) y la reacción se agitó durante 6 horas más. La reacción se interrumpió con una solución saturada de tiosulfato sódico y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se absorbió sobre gel de sílice y se purificó a través de ISCO (columna de 40 g; Hex/EtOAc; gradiente del 0 al 50 %) para dar *rac*-2-((3R,4S,5S)-4-bromo-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)isoindolin-1,3-diona (486 mg, 1,490 mmol, 85 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,91-7,81 (m, 2H), 7,79-7,70 (m, 2H), 4,90 (dd, *J* = 11,3, 9,7 Hz, 1H), 4,57 (td, *J* = 11,1, 5,2 Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 11,1, 10,4 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H).

12C. *rac*-2-((3R,5S)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)isoindolin-1,3-diona

A una solución de *rac*-2-((3R,4S,5S)-4-bromo-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)isoindolin-1,3-diona (240 mg, 0,736 mmol) y AIBN (5 mg, 0,030 mmol) en MeOH (669 μl) y tolueno (6690 μl) se le añadió tributilestannano (397 μl, 1,472 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Se añadieron tributilestannano (397 μl, 1,472 mmol) y AIBN (5 mg, 0,030 mmol). Después de 5 horas, la reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó a través de ISCO (columna de 40 g; Hex/EtOAc; gradiente del 0 al 100 %) para dar *rac*-2-((3R,5S)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)isoindolin-1,3-diona (111 mg, 0,449 mmol, 61,0 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,90-7,82 (m, 2H), 7,78-7,69 (m, 2H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,05 (ddd, *J* = 10,7, 5,0, 1,9 Hz, 1H), 3,97 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,22 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,44 (c, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 0,91-0,76

(m, 2H).

12D. rac-(3R,5S)-5-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol

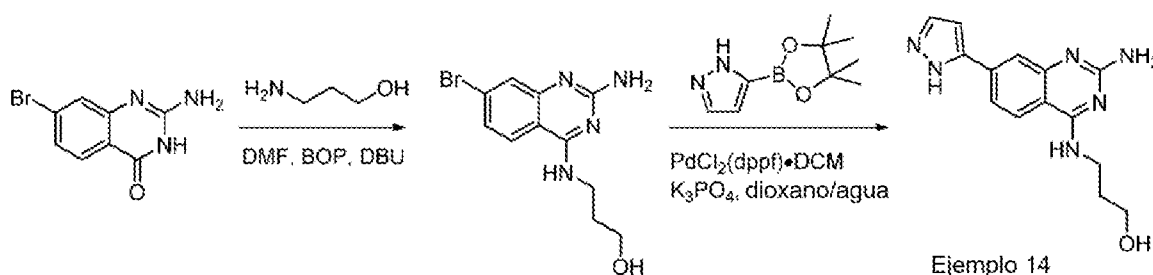
- 5 A una suspensión de rac-2-((3R,5S)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)isoindolin-1,3-diona (75 mg, 0,303 mmol) en etanol (1,5 ml) se le añadió hidrazina (0,025 ml, 0,334 mmol). La reacción se calentó a 75 °C. El material disuelto se suspendió a medida que la reacción se calentó. Después de 2,5 horas, la reacción se enfrió, se filtró, y el sólido se lavó con EtOH. El filtrado se concentró para dar rac-(3R,5S)-5-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol (29 mg, 0,248 mmol, 82 % de rendimiento), que contenía aprox. 0,15 equivalentes de ftalazidinona. El material se llevó adelante sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 3,83-3,73 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,12 (ddd, J = 14,7, 11,0, 8,5 Hz, 2H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,35 (dt, J = 12,5, 9,3 Hz, 1H).

Ejemplo 12 y Ejemplo 13 en forma de enantiómeros individuales no identificados

- 15 A una suspensión de 2-amino-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-ol (45 mg, 0,145 mmol) y rac-(3R,5S)-5-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol (35,5 mg, 0,303 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron DBU (0,044 ml, 0,289 mmol) y BOP (128 mg, 0,289 mmol). Después de cuatro horas, se añadió BOP (128 mg, 0,289 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se disolvió en 1 ml de MeOH y 0,05 ml de HCl conc. Después de 2 horas, la reacción se concentró, se destiló azeotrópicamente con DCM, se disolvió en DMF y se filtró a través de un filtro de jeringa. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos de B al 0 %, 0-40 % de B durante 20 minutos, a continuación un mantenimiento de 4 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente por SCP usando SFC-cromatografía quiral con las siguientes condiciones: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral IC 250 mm x 21 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 60 %/MeOH al 40 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 60 ml/min. TR del Pico 1: 6,98 min. TR del Pico 2: 12,69 min.

Ejemplo 12 (primer enantiómero de elución): Rendimiento: 4,3 mg (8,6 %). Condiciones de SFC quiral: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 150 mm x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 60 %/MeOH al 40 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min. TR de SFC quiral: 4,2 min. Ejemplo 13 (segundo enantiómero de elución): Rendimiento: 4,1 mg (8,3 %). TR de SFC quiral: 7,4 min.

Ejemplo 14. 3-((2-amino-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol



14A. 3-((2-amino-7-bromoquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol

- 40 A una mezcla de 2-amino-7-bromoquinazolin-4(3H)-ona (30 mg, 0,13 mmol), 3-aminopropan-1-ol (29 µl, 0,38 mmol) y BOP (71,9 mg, 0,162 mmol) en DMF (625 µl) se le añadió DBU (28 µl, 0,19 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el material en bruto que se usó directamente sin purificación. TR de HPLC (Método A): 0,51 min. LCMS (M+H)⁺: 297,0.

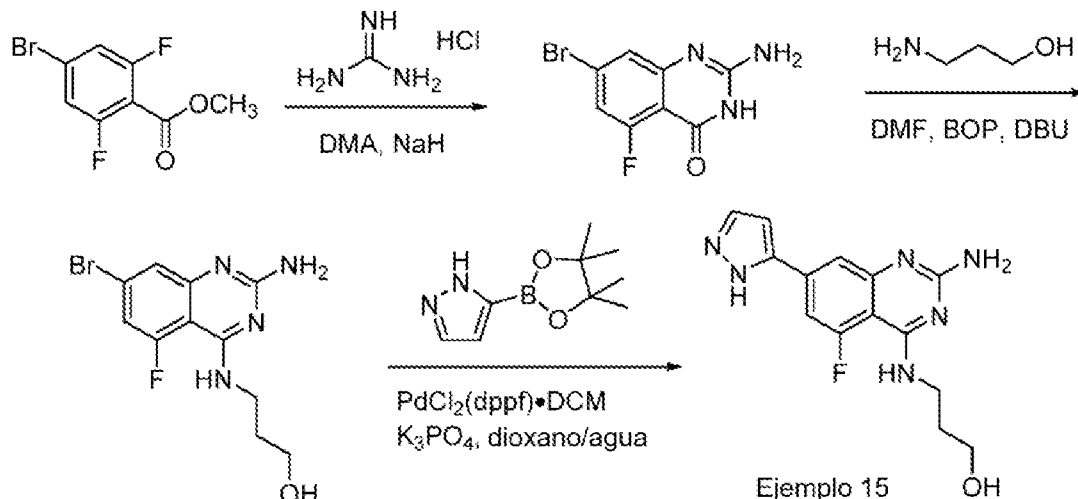
Ejemplo 14

- 50 A una mezcla de 3-((2-amino-7-bromoquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (37,1 mg, 0,125 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (36,3 mg, 0,187 mmol) y K₃PO₄ (acuoso 2 M) (187 µl, 0,375 mmol) en dioxano (1,2 ml) se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,2 mg, 0,012 mmol) en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos de B al 0 %, 0-40 % de B durante 20 minutos, a continuación un mantenimiento de 4 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS.

Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 3-((2-amino-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (14,4 mg, 0,050 mmol, 40 % de rendimiento).

Ejemplo 15. 3-((2-amino-5-fluoro-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol

5



15A. 2-amino-7-bromo-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

10 A una solución de clorhidrato de guanidina (571 mg, 5,98 mmol) en DMA (10,0 ml) se le añadió en porciones NaH (263 mg, 6,57 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de metilo (500 mg, 1,99 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc. A esta mezcla se le añadió NaOH 1 M (4 ml) y la mezcla se lavó con agua. La capa acuosa básica se acidificó con ácido cítrico acuoso al 5 % a pH 4 y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración con enjuagues de agua. El sólido se secó al vacío para dar 2-amino-7-bromo-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (256 mg, 0,994 mmol, 50 % de rendimiento). TR de HPLC (Método A): 0,53 min. LCMS (M+H)⁺: 257,9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (s a, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 10,5, 1,6 Hz, 1H), 6,73-6,54 (m, 2H).

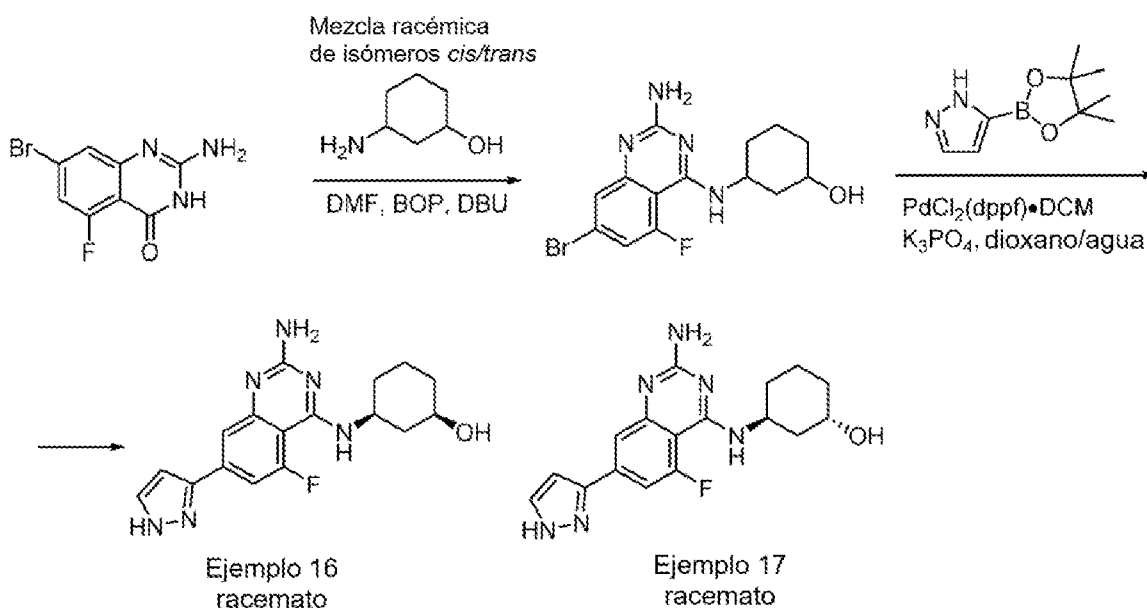
20 15B. 3-((2-amino-7-bromo-5-fluoroquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol

A una mezcla de 2-amino-7-bromo-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), 3-aminopropan-1-ol (27 µl, 0,35 mmol) y BOP (66,8 mg, 0,151 mmol) en DMF (581 µl) se le añadió DBU (26 µl, 0,17 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el material en bruto que se usó directamente sin purificación. TR de HPLC (Método A): 0,52 min. LCMS (M+H)⁺: 315,0.

Ejemplo 15

30 A una mezcla de 3-((2-amino-7-bromo-5-fluoroquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (36,6 mg, 0,116 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (33,8 mg, 0,174 mmol) y K₃PO₄ (acuoso 2 M) (174 µl, 0,348 mmol) en dioxano (1,2 ml) se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,5 mg, 0,012 mmol) en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: un mantenimiento de 5 minutos de B al 0 %, 0-23 % de B durante 30 minutos, a continuación un mantenimiento de 5 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 3-((2-amino-5-fluoro-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (5,4 mg, 0,017 mmol, 15 % de rendimiento).

40 Ejemplo 16. *cis*-3-((2-amino-5-fluoro-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol y Ejemplo 17 *trans*-3-((2-amino-5-fluoro-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol



16A. 3-((2-amino-7-bromo-5-fluoroquinazolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol (mezcla de isómeros *cis* y *trans*)

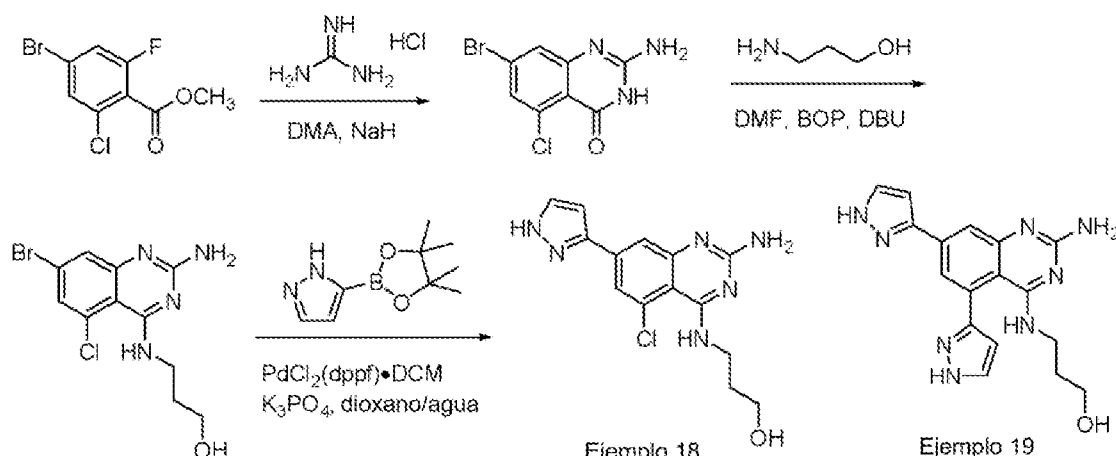
5 A una mezcla de 2-amino-7-bromo-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), 3-aminociclohexan-1-ol (40,2 mg, 0,349 mmol, mezcla racémica de isómeros *cis* y *trans*) y BOP (66,8 mg, 0,151 mmol) en DMF (581 μ l) se le añadió DBU (26 μ l, 0,17 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el material en bruto que se usó directamente sin purificación. TR de HPLC (Método A): 0,59 min. LCMS (M+H)⁺: 355,0.

10 Ejemplo 16 y Ejemplo 17 (pares de isómeros *cis* y *trans* aislados por separado en forma de mezclas enantioméricas)

15 A una mezcla de 3-((2-amino-7-bromo-5-fluoroquinazolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol (41,3 mg, 0,116 mmol) (mezcla de isómeros *cis* y *trans*), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (33,8 mg, 0,174 mmol) y K₃PO₄ (acuoso 2 M) (174 μ l, 0,348 mmol) en dioxano (1,2 ml) se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,5 mg, 0,012 mmol) en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas. La reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos de B al 5 %, 5-45 % de B durante 28 minutos, a continuación un mantenimiento de 4 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS. Los pares de isómeros geométricos *cis* y *trans* se separaron y se aislaron en forma de dos picos diferentes. Elución en primer lugar de un par de isómeros eluyendo primero y elución en segundo lugar del otro par de isómeros. Las fracciones que contenían el primer producto de elución se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar el isómero *cis* racémico, Ejemplo 16 (13,6 mg, 0,0397 mmol, 32 % de rendimiento). Las fracciones que contenían el segundo producto de elución se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar el isómero *trans* racémico, Ejemplo 17 (5,8 mg, 0,0169 mmol, 32 % de rendimiento).

25 Ejemplo 18. 3-((2-amino-5-cloro-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol y

30 Ejemplo 19. 3-((2-amino-5,7-di(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol



18A. 2-amino-7-bromo-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona

Ejemplo 18

Ejemplo 19

5 A una solución de clorhidrato de guanidina (321 mg, 3,36 mmol) en DMA (5,6 ml) se le añadió en porciones NaH (148 mg, 3,70 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se añadió 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo (300 mg, 1,12 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc. A esta mezcla se le añadió NaOH 1 M (4 ml) y la mezcla se lavó con agua. La capa acuosa básica se acidificó con ácido cítrico acuoso al 5 % a pH 4 y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración con enjuagues de agua. El sólido se secó al vacío para dar 2-amino-7-bromo-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona (195,1 mg, 0,711 mmol, 63 % de rendimiento). TR de HPLC (Método A): 0,58 min. LCMS (M+H)⁺: 273,9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,14-11,04 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,71-6,55 (m, 2H).

10

15 18B. 3-((2-amino-7-bromo-5-cloroquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol

A una mezcla de 2-amino-7-bromo-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona (30 mg, 0,11 mmol), 3-aminopropan-1-ol (25 µl, 0,33 mmol) y BOP (62,8 mg, 0,142 mmol) en DMF (546 µl) se le añadió DBU (25 µl, 0,16 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el material en bruto que se usó directamente sin purificación. TR de HPLC (Método A): 0,55 min. LCMS (M+H)⁺: 331,0.

20

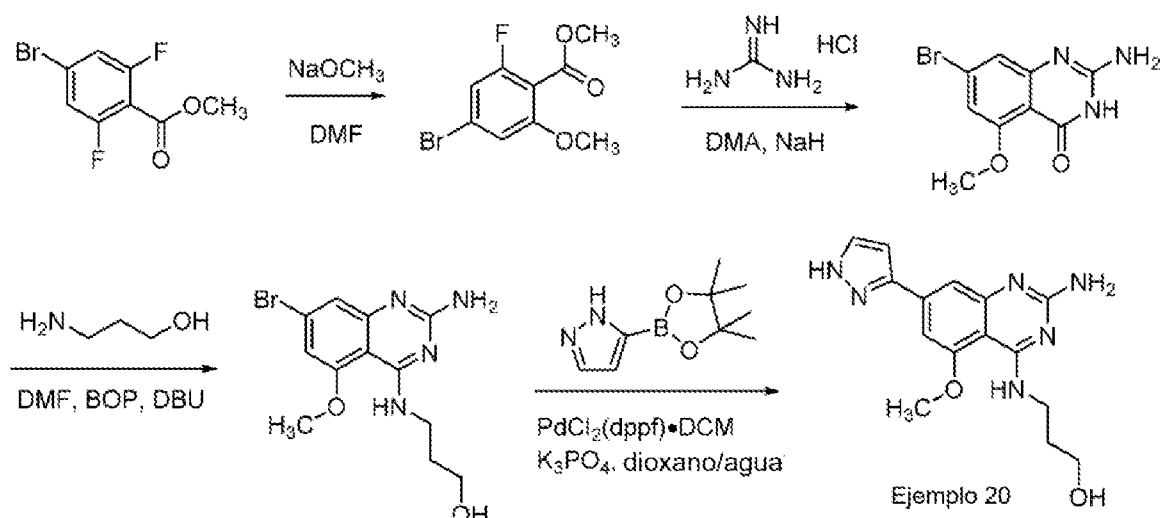
Ejemplo 18 y Ejemplo 19

25 A una mezcla de 3-((2-amino-7-bromo-5-cloroquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (36,2 mg, 0,109 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (31,8 mg, 0,164 mmol) y K₃PO₄ (acuoso 2 M) (164 µl, 0,328 mmol) en dioxano (1,1 ml) se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,9 mg, 0,011 mmol) en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa, y los 2 productos principales en el material en bruto se purificaron a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos de B al 5 %, 5-45 % de B durante 25 minutos, a continuación un mantenimiento de 4 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS. Las fracciones que contenían cada uno del producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 3-((2-amino-5-cloro-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (2,5 mg, 7,5 µmol, 7 % de rendimiento) y 3-((2-amino-5,7-di(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (4,9 mg, 0,014 mmol, 13 % de rendimiento).

30

35

Ejemplo 20. 2-((2-amino-5-metoxi-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)etan-1-ol



20A. 4-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoato de metilo

5 A una mezcla de 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de metilo (322,5 mg, 1,285 mmol) en DMF (7,8 ml) se le añadió metóxido sódico (69,4 mg, 1,29 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el material en bruto que se usó directamente sin purificación. TR de HPLC (Método A): 0,90 min. LCMS (M+H)⁺: 263,0.

10 20B. 2-amino-7-bromo-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona

15 A una solución de clorhidrato de guanidina (542 mg, 5,67 mmol) en DMA (9,5 ml) se le añadió en porciones NaH (249 mg, 6,24 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoato de metilo (497,2 mg, 1,890 mmol) en DMA (1 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 8 horas, a 120 °C durante 30 minutos y 110 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc. A esta mezcla se le añadió NaOH 1 M (4 ml) y la mezcla se lavó con agua. La capa acuosa básica se acidificó con ácido cítrico acuoso al 5 % a pH 4 y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración con enjuagues de agua. El sólido se secó al vacío para dar 2-amino-7-bromo-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (205,8 mg, 0,762 mmol, 40 % de rendimiento). TR de HPLC (Método A): 0,49 min. LCMS (M+H)⁺: 270,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,73 (s a, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,42 (s a, 2H), 3,81 (s, 3H).

20

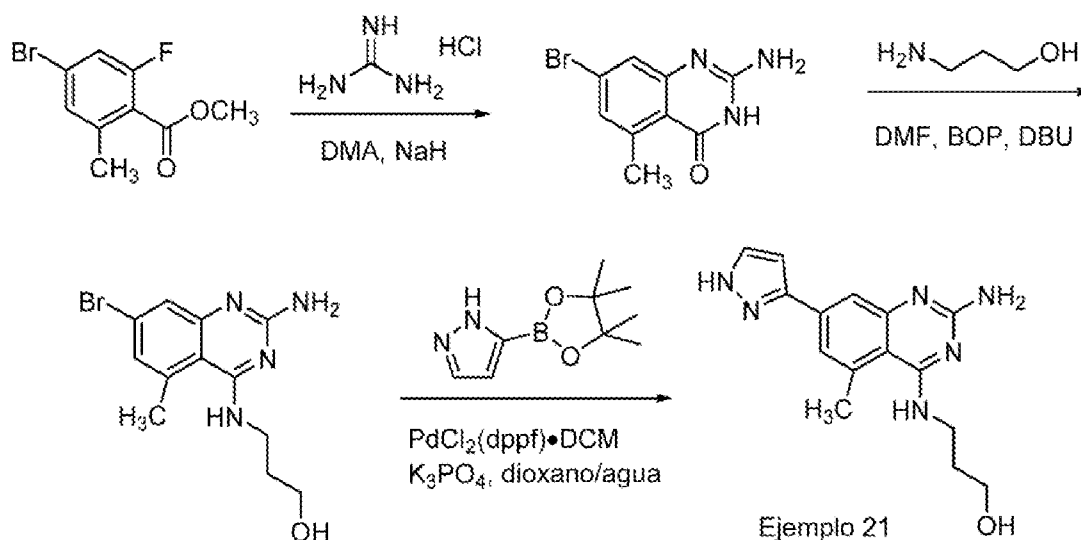
20C. 3-((2-amino-7-bromo-5-metoxiquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol

25 A una mezcla de 2-amino-7-bromo-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (30 mg, 0,11 mmol), 3-aminopropan-1-ol (26 µl, 0,33 mmol) y BOP (63,9 mg, 0,144 mmol) en DMF (555 µl) se le añadió DBU (25 µl, 0,17 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el material en bruto que se usó directamente sin purificación. TR de HPLC (Método A): 0,55 min. LCMS (M+H)⁺: 327,2.

30 Ejemplo 20

35 A una mezcla de 2-((2-amino-7-bromo-5-metoxiquinazolin-4-il)amino)etan-1-ol (35,0 mg, 0,112 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (32,5 mg, 0,168 mmol) y K₃PO₄ (acuoso 2 M) (168 µl, 0,335 mmol) en dioxano (1,1 ml) se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,1 mg, 0,011 mmol) en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 90 °C durante 90 minutos. La reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: un mantenimiento de 5 minutos de B al 0 %, 0-20 % de B durante 25 minutos, a continuación un mantenimiento de 5 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 2-((2-amino-5-metoxi-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)etan-1-ol (19 mg, 0,060 mmol, 52 % de rendimiento).

45 Ejemplo 21. 3-((2-amino-5-metil-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol



21A. 2-amino-7-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona

5 A una solución de clorhidrato de guanidina (290 mg, 3,04 mmol) en DMA (5,1 ml) se le añadió en porciones NaH (134 mg, 3,34 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (250 mg, 1,01 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 3 horas y a 110 °C durante 7 horas. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc. A esta mezcla se le añadió NaOH 1 M (4 ml) y la mezcla se lavó con agua. La capa acuosa básica se acidificó con ácido cítrico acuoso al 5 % a pH 4 y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración con enjuagues de agua. El sólido se secó al vacío para dar 2-amino-7-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (62 mg, 0,244 mmol, 24 % de rendimiento). TR de HPLC (Método A): 0,57 min. LCMS (M+H)⁺: 254,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92-10,78 (m, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,42 (s a, 2H), 2,63 (s, 3H).

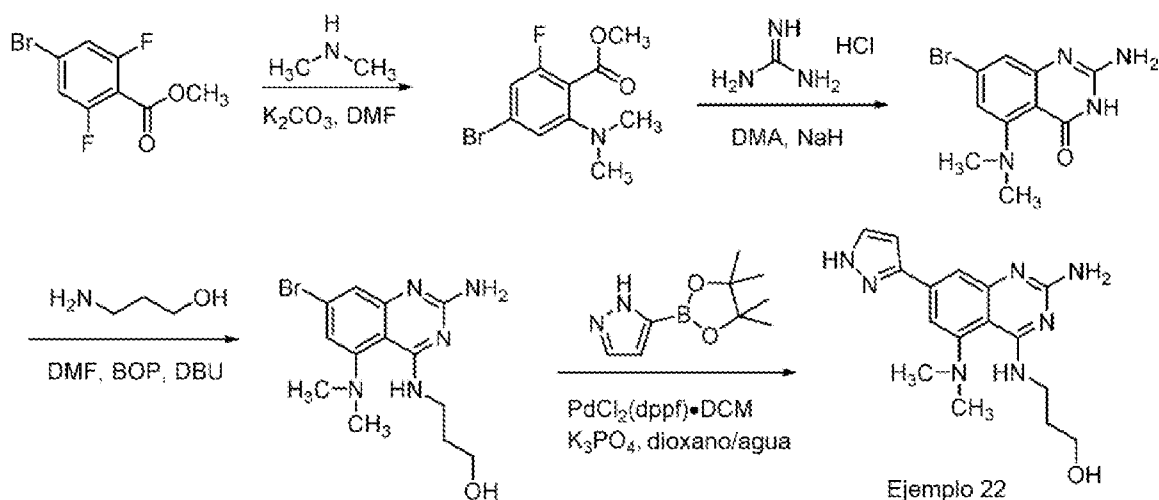
21B. 3-((2-amino-7-bromo-5-metilquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol

15 A una mezcla de 2-amino-7-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (20 mg, 0,079 mmol), 3-aminopropan-1-ol (18 μl, 0,24 mmol) y BOP (45,3 mg, 0,102 mmol) en DMF (394 μl) se le añadió DBU (18 μl, 0,12 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el material en bruto que se usó directamente sin purificación. TR de HPLC (Método A): 0,56 min. LCMS (M+H)⁺: 311,2.

Ejemplo 21

25 A una mezcla de 3-((2-amino-7-bromo-5-metilquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (25 mg, 0,080 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (23,4 mg, 0,12 mmol) y K₃PO₄ (acuoso 2 M) (121 μl, 0,241 mmol) en dioxano (803 μl) se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,6 mg, 0,080 mmol) en una atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 95 °C durante 3 horas. La reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: un mantenimiento de 5 minutos de B al 0 %, 0-20 % de B durante 25 minutos, a continuación un mantenimiento de 5 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 3-((2-amino-5-metil-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (4,2 mg, 0,014 mmol, 17 % de rendimiento).

Ejemplo 22. 3-((2-amino-5-(dimetilamino)-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol



22A. 4-bromo-2-(dimetilamino)-6-fluorobenzoato de metilo

5 A una mezcla de 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de metilo (500 mg, 1,99 mmol) y K_2CO_3 (826 mg, 5,98 mmol) en DMF (2,8 ml) se le añadió dimetilamina (201 μ l, 2,19 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 4-bromo-2-(dimetilamino)-6-fluorobenzoato de metilo (545,3 mg, 1,975 mmol, 99 % de rendimiento). TR de HPLC (Método A): 0,96 min. LCMS (M+H)⁺: 276,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,78 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,87 (s, 6H).

10

22B. 2-amino-7-bromo-5-(dimetilamino)quinazolin-4(3H)-ona

15 A una solución de clorhidrato de guanidina (566 mg, 5,92 mmol) en DMA (9,9 ml) se le añadió en porciones NaH (261 mg, 6,51 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió 4-bromo-2-(dimetilamino)-6-fluorobenzoato de metilo (545 mg, 1,97 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas, a 110 °C durante 2 horas y a 130 °C durante 12 horas. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc. A esta mezcla se le añadió NaOH 1 M (4 ml) y la mezcla se lavó con agua. La capa acuosa básica se acidificó con ácido cítrico acuoso al 5 % a pH 4 y se concentró, el residuo se purificó por HPLC preparativa. Columna: 2-Phen Axia C18 30 x 100 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 10:90 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 0-40 % de B durante 10 minutos; Caudal: 40 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar 2-amino-7-bromo-5-(dimetilamino)quinazolin-4(3H)-ona, TFA (155 mg, 0,391 mmol, 20 % de rendimiento). TR de HPLC (Método A): 0,44 min. LCMS (M+H)⁺: 283,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25-8,05 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,92 (s, 6H).

25

22C. 3-((2-amino-7-bromo-5-(dimetilamino)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol

30 A una mezcla de 2-amino-7-bromo-5-(dimetilamino)quinazolin-4(3H)-ona, TFA (45,6 mg, 0,115 mmol), 3-aminopropan-1-ol (26 μ l, 0,34 mmol) y BOP (66,0 mg, 0,149 mmol) en DMF (574 μ l) se le añadió DBU (87 μ l, 0,57 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el material en bruto que se usó directamente sin purificación. TR de HPLC (Método A): 0,60 min. LCMS (M+H)⁺: 340,0.

35

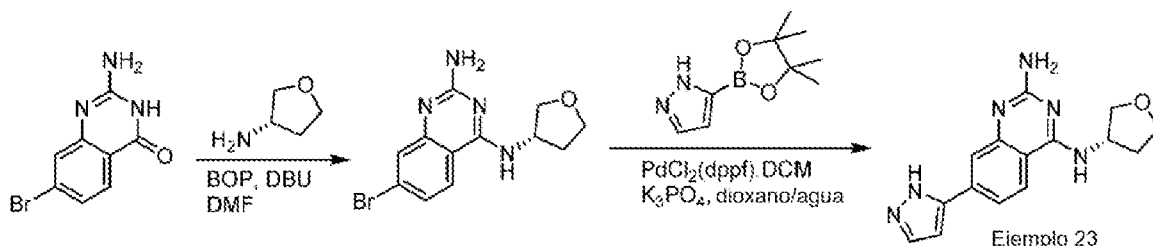
Ejemplo 22

35

40 A una mezcla de 3-((2-amino-7-bromo-5-(dimetilamino)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (39,1 mg, 0,115 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (33,4 mg, 0,172 mmol) y K_3PO_4 (acuoso 2 M) (172 μ l, 0,345 mmol) en dioxano (1,2 ml) se le añadió un aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (9,4 mg, 0,011 mmol) en una atmósfera de N_2 . La reacción se calentó a 95 °C durante 2 horas. La reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: un mantenimiento de 3 minutos de B al 0 %, 0-30 % de B durante 25 minutos, a continuación un mantenimiento de 5 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 3-((2-amino-5-(dimetilamino)-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (8,6 mg, 0,025 mmol, 22 % de rendimiento).

45

Ejemplo 23. (S)-7-(1H-pirazol-5-il)-N4-(tetrahidrofurano-3-il)quinazolin-2,4-diamina



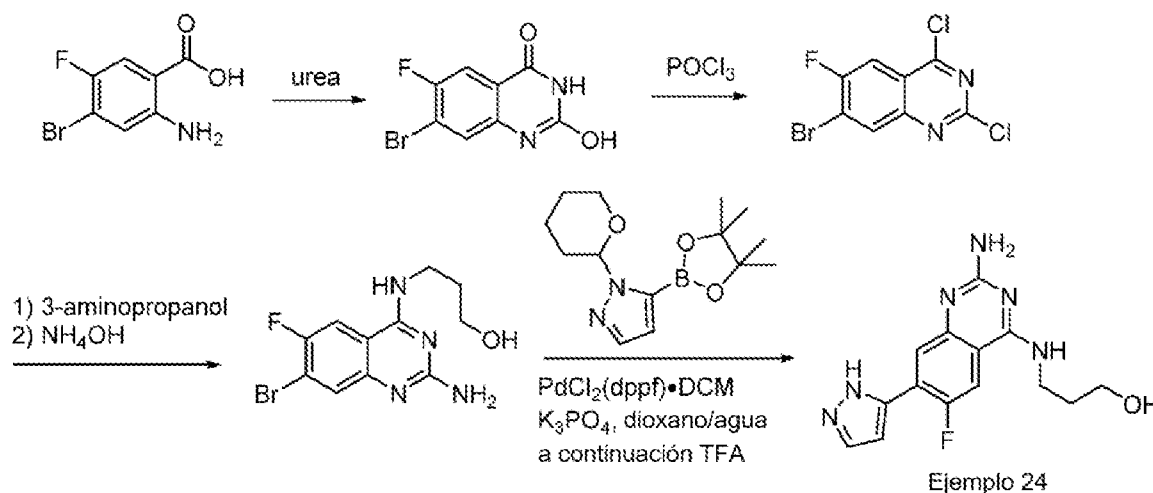
23A. (S)-7-bromo-N4-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-2,4-diamina

- 5 En un vial de 2 dram se añadieron 2-amino-7-bromoquinazolin-4(3H)-ona (30 mg, 0,125 mmol), (S)-tetrahidrofuran-3-amina (32,7 mg, 0,375 mmol) y BOP (71,9 mg, 0,162 mmol) en DMF (0,5 ml) para dar una suspensión de color blanco. Se añadió DBU (0,028 ml, 0,187 mmol). El sólido se disolvió para dar una solución de color amarillo claro. La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. El análisis por LC-MS mostró la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se pasó a la siguiente etapa sin purificación. LC-MS m/z (M+H)⁺ 242,0.

Ejemplo 23

- 15 A la mezcla de reacción anterior se le añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (22,59 mg, 0,116 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,92 mg, 9,70 μmol) y fosfato de potasio, dibásico (0,146 ml, 0,291 mmol) (2 M) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) para dar una suspensión de color naranja. La mezcla de reacción se calentó en un bloque de calentamiento a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Durante la reacción, el sólido se disolvió para dar una solución de color oscuro. El análisis por LC-MS mostró la finalización de la reacción, la reacción se filtró a través de un microfiltro para eliminar los catalizadores. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para producir el producto deseado 18,7 mg (64 % de rendimiento).

Ejemplo 24. 3-((2-amino-6-fluoro-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol



Ejemplo 24

25 24A. 7-bromo-6-fluoroquinazolin-2,4-diol

- Una suspensión de ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico (5 g, 21,37 mmol) y urea (12,83 g, 214 mmol) se calentó a 200 °C durante una hora. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluye con agua y el sólido se filtra y se seca para producir 7-bromo-6-fluoroquinazolin-2,4-diol (2,62 g, 47 %). TR de HPLC (método C): 0,61 min, LCMS (M+H)⁺: 260, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74-7,65 (m, 1H), 7,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H)

24B. 7-bromo-2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina

- 35 Una solución de 7-bromo-6-fluoroquinazolin-2,4-diol (1 g, 3,86 mmol), DIPEA (2 ml, 11,45 mmol) y POCl₃ (13,9 ml, 149 mmol) se calienta a 110 °C durante 16 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la reacción se evapora a presión reducida. El residuo se reparte entre DCM y carbonato sódico saturado, se seca y se evapora. El residuo se purificó a través de ISCO (columna de 40 g; hexanos/acetato de etilo; gradiente del 0 al 100 %) para dar 7-bromo-2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina (392 mg, 3,1 mmol, 34 %). TR de HPLC (Método C): 1,00 min, LCMS (M+H)⁺: 295.

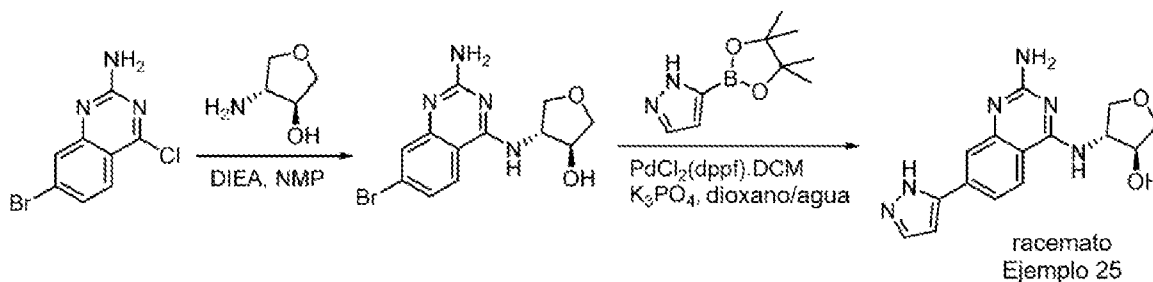
40 24C. 3-((2-amino-7-bromo-6-fluoroquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol

Una solución de 7-bromo-2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina (85 mg, 0,287 mmol), 3-amino-1-propanol (0,044 ml, 0,574 mmol) y DIPEA (0,100 ml, 0,574 mmol) en NMP (1 ml) se calienta a 120 °C durante 20 minutos. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (5 ml), se filtra y se seca. El sólido se disuelve en dioxano (0,5 ml) y se añade hidróxido de amonio (0,5 ml, 12,84 mmol). La reacción se calienta a 120 °C durante 16 horas y se añade hidróxido de amonio (0,5 ml, 12,84 mmol). Después de continuar el calentamiento a 120 °C durante 40 horas, la reacción se evapora y se seca a alto vacío. El residuo se purificó a través de ISCO (columna de 24 g; DCM/MeOH; gradiente del 0 al 30 %) para dar 3-((2-amino-7-bromo-6-fluoroquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (60 mg, 66 %). TR de HPLC: 0,53 min (Método C), LCMS (M+H)⁺: 315.

10 Ejemplo 24

A una mezcla de 3-((2-amino-7-bromo-6-fluoroquinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (80 mg, 0,254 mmol), 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (106 mg, 0,381 mmol) y fosfato de tripotasio (acuoso 2 M) (0,381 ml, 0,762 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (20,7 mg, 0,025 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se calienta a 110 °C durante 16 horas. La reacción se repartió entre DCM (50 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La reacción se evapora a presión reducida después de 20 minutos a temperatura ambiente. El residuo se diluyó con DMF (1 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos de B al 0 %, 0-28 % de B durante 28 minutos, a continuación un mantenimiento de 8 minutos de B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 3-((2-amino-6-fluoro-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol (1,3 mg, 1,6 %).

Ejemplo 25. *trans*-4-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)tetrahidrofurano-3-ol racémico



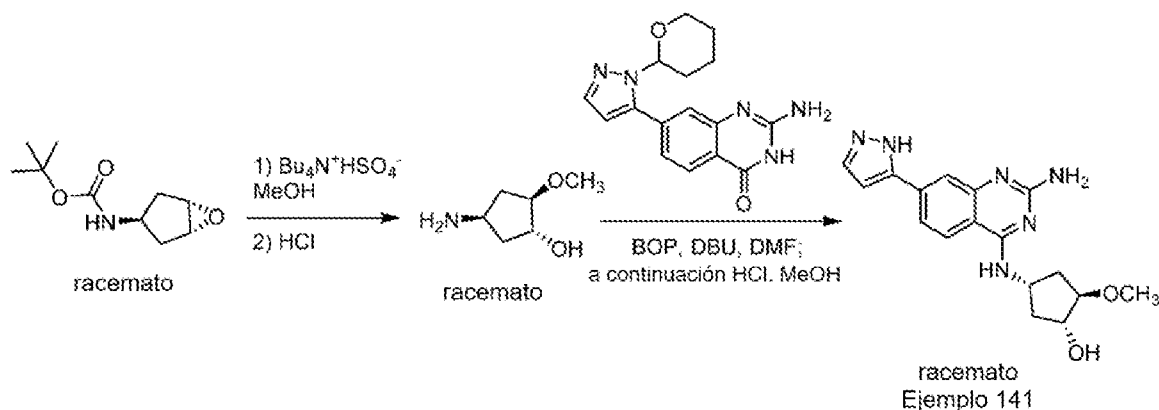
30 25A. *trans*-4-((2-amino-7-bromoquinazolin-4-il)amino)tetrahidrofurano-3-ol

En un vial de 2 dram se añadieron 7-bromo-4-cloroquinazolin-2-amina (30 mg, 0,116 mmol), (3S,4R)-4-aminotetrahidrofurano-3-ol (35,9 mg, 0,348 mmol) y DIEA (0,101 ml, 0,580 mmol) en NMP (0,5 ml) para dar una suspensión de color blanco. La mezcla resultante se calentó a 120 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 h. El análisis por LC-MS mostró la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS m/z (M+H)⁺ 325,1.

Ejemplo 25

A la mezcla de reacción anterior se le añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (21,48 mg, 0,111 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,53 mg, 9,23 µmol) y fosfato de potasio, tribásico (0,138 ml, 0,277 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) para dar una suspensión de color naranja. La mezcla de reacción se calentó en un bloque de calentamiento a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Durante la reacción, el sólido se disolvió para dar una solución de color oscuro. El análisis por LC-MS mostró la finalización de la reacción, la reacción se filtró a través de un microfiltro para eliminar los catalizadores. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para producir el producto deseado 13 mg (41 % de rendimiento).

Ejemplo 141: *rac*-(1R,2R,4S)-4-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-2-metoxiciclopentan-1-ol



141A. Mezcla racémica de (1R,2R,4R)-4-amino-2-metoxiciclopentan-1-ol y (1S,2S,4S)-4-amino-2-metoxiciclopentan-1-ol

- 5 Una solución de ((1R,3S,5S)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamato de *tert*-butilo racémico (200 mg, 1,004 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (136 mg, 0,402 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a 50 °C durante 48 horas. A la reacción se le añadió ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml). Después de 16 horas, la reacción se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío para dar una mezcla 1:1 de (1R,2R,4R)-4-amino-2-metoxiciclopentan-1-ol y clorhidrato de (1S,2S,4S)-4-amino-2-metoxiciclopentan-1-ol (0,151 g, 0,90 mmol, 90 % de rendimiento), que se usó como tal, sin purificación adicional. TR de HPLC (Método C): 0,23 min. $[M+H]^+$ = 132,0.

Ejemplo 141

- 15 El Ejemplo 141 se preparó a partir de una mezcla racémica de (1R,2R,4R)-4-amino-2-metoxiciclopentan-1-ol y (1S,2S,4S)-4-amino-2-metoxiciclopentan-1-ol siguiendo el procedimiento dado para el Ejemplo 1.

Ejemplos 96 a 98: *rac*-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol y sus separación en enantiómeros individuales sin asignar

- 20 El Ejemplo 96 se preparó a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El Ejemplo 96 se purificó a través de SFC quiral preparativa con las siguientes condiciones para separar los enantiómeros: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral IC 250 mm x 21 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil: CO₂ al 65 %/MeOH al 35 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 60 ml/min. TR del Pico 1: 6,52 min. TR del Pico 2: 9,39 min.

- 25 Ejemplo 97 y Ejemplo 98. 3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol en forma de enantiómeros individuales sin asignar

- 30 Condiciones de SFC quiral analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 150 mm x 4,6 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil: CO₂ al 65 %/MeOH al 35 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min. Ejemplo 97 (Primer isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 1: 4,5 min. Ejemplo 98 (Segundo isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 2: 6,2 min.

- 35 Ejemplos 99 a 101: *rac*-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)heptan-1-ol y su separación en enantiómeros individuales sin asignar

- 40 El Ejemplo 99 se purificó a través de SFC quiral preparativa con las siguientes condiciones para separar los enantiómeros: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral IC 250 mm x 21 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil: CO₂ al 60 %/MeOH al 40 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 60 ml/min. TR del Pico 1: 6,46 min. TR del Pico 2: 9,39 min.

- 45 El Ejemplo 100 se preparó a partir de los materiales de partida apropiados siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Ejemplo 100 y 101. 3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)heptan-1-ol en forma de enantiómeros individuales sin asignar

- 50 Condiciones de SFC quiral analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 150 mm x 4,6 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil: CO₂ al 60 %/MeOH al 40 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min. Ejemplo 100 (Primer isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 1: 3,2 min. Ejemplo 101 (Segundo isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 2: 4,3 min.

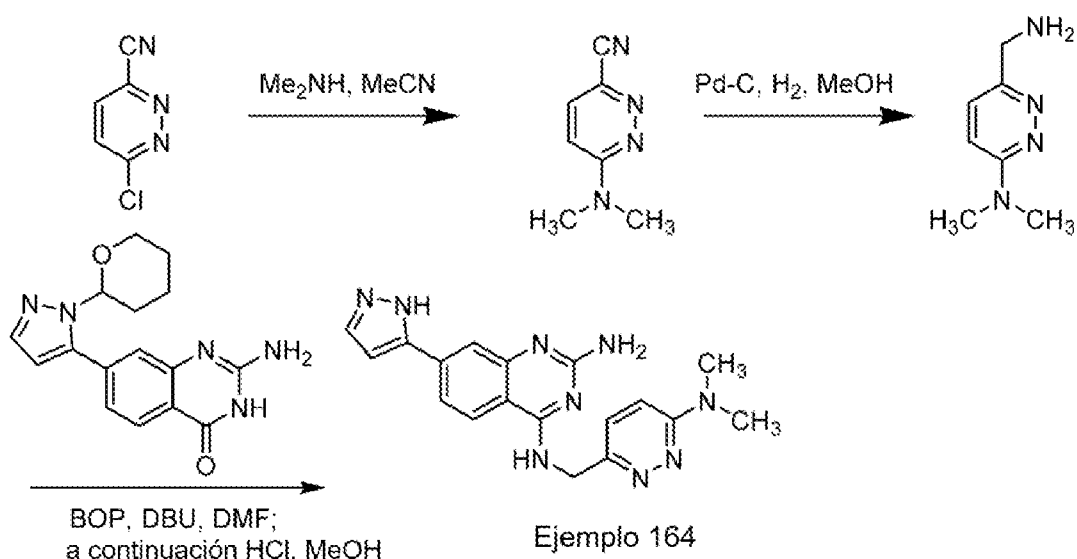
Ejemplos 149 y 150: *rac*-2-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etan-1-ol y su separación en enantiómeros individuales sin asignar

Se preparó *rac*-2-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etan-1-ol a partir de 2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-ol y 2-amino-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etan-1-ol (sal bis clorhidrato) como se ha descrito en el Ejemplo 1. Este material se purificó a través de SFC quiral preparativa con las siguientes condiciones para separar los enantiómeros: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral OD 250 mm x 30 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 80 %/MeOH al 20 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 100 ml/min. TR del Pico 1: 20,15 min. TR del Pico 2: 24,99 min. Condiciones de SFC quiral analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral OD, 100 mm x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 80 %/MeOH al 20 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min. Ejemplo 149 (Primer isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 1: 6,8 min. Ejemplo 150 (Segundo isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 2: 8,3 min.

Ejemplos 162 y 163: *rac*-7-(1H-pirazol-5-il)-N4-((*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)quinazolin-2,4-diamina y su separación en enantiómeros individuales sin asignar

Se preparó *rac*-7-(1H-pirazol-5-il)-N4-((1R,2S)-2-(piridin-3-il)ciclopropil)quinazolin-2,4-diamina y su separación en enantiómeros individuales sin asignar a partir de *rac*-(*trans*)-2-(piridin-3-il)ciclopropan-1-amina (sal 2 HCl) y 2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-ol como se ha descrito en el Ejemplo 1. Este material se purificó a través de SFC quiral preparativa con las siguientes condiciones para separar los enantiómeros: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral OJ 250 mm x 30 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 75 %/MeOH al 25 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 100 ml/min. TR del Pico 1: 3,61 min. TR del Pico 2: 8,55 min. Condiciones de SFC quiral analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral OJ, 100 mm x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 75 %/MeOH al 25 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min. Ejemplo 162 (Primer isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 1: 1,9 min. Ejemplo 163 (Segundo isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 2: 3,8 min.

Ejemplo 164: N4-((6-(dimetilamino)piridazin-3-il)metil)-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina, 2 TFA



164 A: 6-(dimetilamino)piridazin-3-carbonitrilo

Se disolvió 6-cloropiridazin-3-carbonitrilo (300 mg, 2,150 mmol) en acetonitrilo (8,6 ml). Se añadió dimetilamina (2 M en THF) (2687 µl, 5,37 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C. Después de aprox. 2 horas, la reacción se concentró. El sólido se suspendió en agua, se filtró y se secó para dar 6-(dimetilamino)piridazin-3-carbonitrilo (244 mg, 1,647 mmol, 77 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72-8,60 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,22-3,16 (m, 6H).

164 B: 6-(aminometil)-N,N-dimetilpiridazin-3-amina, 2 HCl

6-(dimetilamino)piridazin-3-carbonitrilo (122 mg, 0,823 mmol) se disolvió en metanol (8,2 ml). Se añadieron HCl (715 µl, 8,23 mmol) y Pd-C (10 % sobre carbono, húmedo al 50 %) (12 mg, 5,64 µmol), y la atmósfera se intercambió por hidrógeno tres veces. La reacción se agitó en un globo de hidrógeno. Después de 8 horas, la reacción se filtró y se concentró para dar 6-(aminometil)-N,N-dimetilpiridazin-3-amina, 2 HCl (196 mg, 0,871 mmol, 106 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,99-7,92 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 6H).

Ejemplo 164

N4-((6-(Dimetilamino)piridazin-3-il)metil)-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina, Se preparó 2 TFA a partir de 6-(aminometil)-N,N-dimetilpiridazin-3-amina, 2 HCl y 2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-ol como se ha descrito en el Ejemplo 1.

5 Ejemplo 178 y 179: (*cis*)-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol racémico y su separación en enantiómeros individuales sin asignar

10 Se preparó (*cis*)-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol racémico a partir de 2-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-ol y (*cis*)-3-aminociclohexan-1-ol, HCl (58,4 mg, 0,385 mmol) siguiendo el procedimiento dado en el Ejemplo 1.

15 Este material se purificó a través de SFC quiral preparativa con las siguientes condiciones para separar los enantiómeros: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral IC 250 mm x 21 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 65 %/MeOH al 35 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 60 ml/min. TR del Pico 1: 10,07 min. TR del Pico 2: 15,91 min.

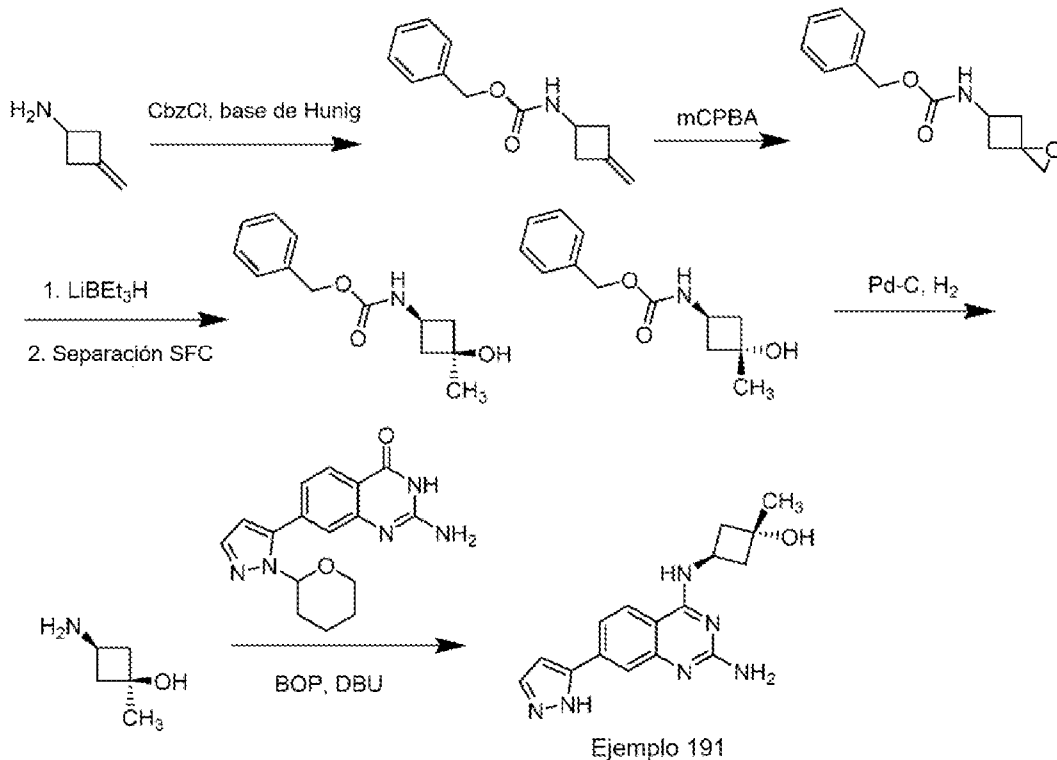
20 Condiciones de SFC quiral analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 150 mm x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 65 %/MeOH al 35 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min. Ejemplo 178 (Primer isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 1: 7,7 min. Ejemplo 179 (Segundo isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 2: 11,5 min.

25 Ejemplo 184 y 185: (*trans*)-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)ciclopentano-1-carbonitrilo racémico y su separación en enantiómeros individuales sin asignar

30 Se preparó (*trans*)-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)ciclopentano-1-carbonitrilo racémico como se ha descrito para el Ejemplo 1 y se purificó a través de SFC quiral preparativa con las siguientes condiciones para separar los enantiómeros: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral OJ 30 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 85 %/MeOH al 15 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 100 ml/min. TR del Pico 1 del Ejemplo 184: 17,6 min. TR del Pico 2 del Ejemplo 185: 26,2 min.

Condiciones de SFC analítica: Columna: Chiral OJ, 100 mm x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 85 %/15 % con DEA al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min. TR del Ejemplo 178 (Pico 1): 8,4 min. TR del Ejemplo 179 (Pico 2): 12,1 min.

35 Ejemplo 191: (*cis*)-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



191A: (3-metilenociclobutil)carbamato de bencilo

Se suspendió 3-metilenociclobutan-1-amina, HCl (300 mg, 2,508 mmol) en DCM (12,542 ml). Se añadió base de Hunig (1,314 ml, 7,53 mmol); el material suspendido se disolvió. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota Cbz-Cl (0,537 ml, 3,76 mmol). Después de 5 minutos, el baño de hielo se retiró. La reacción se agitó durante una noche, a continuación se diluyó con agua y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó a través de ISCO (columna de 40 g; Hex/EtOAc; gradiente del 0 al 30 %) para dar (3-metilenociclobutil)carbamato de bencilo (546 mg, 2,51 mmol, 100 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,40-7,31 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 5,02-4,91 (m, 1H), 4,85 (dt, *J* = 4,9, 2,3 Hz, 2H), 4,30-4,14 (m, 1H), 3,14-2,96 (m, 2H), 2,62 (ddt, *J* = 14,0, 6,9, 3,5 Hz, 2H).

10 191B: (1-oxaespiro[2.3]hexan-5-il)carbamato de bencilo (mezcla *cis/trans*)

Una solución de (3-metilenociclobutil)carbamato de bencilo (546 mg, 2,51 mmol) en DCM (5026 µl) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió m-CPBA (954 mg, 2,76 mmol). Después de 30 minutos, el baño de hielo se retiró. La reacción se agitó durante 4 horas, a continuación se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó a través de ISCO (columna de 40 g; Hex/EtOAc; gradiente del 0 al 50 %) para dar (1-oxaespiro[2.3]hexan-5-il)carbamato de bencilo en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans* (356 mg, 1,526 mmol, 60,7 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,43-7,30 (m, 5H), 5,11 (s a, 2H), 5,04-4,90 (m, 1H), 4,39-4,08 (m, 1H), 2,86-2,69 (m, 4H), 2,53-2,35 (m, 2H).

20 191C: ((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)carbamato de bencilo y ((*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)carbamato de bencilo

Una solución de (1-oxaespiro[2.3]hexan-5-il)carbamato de bencilo (178 mg, 0,763 mmol) en THF (7631 µl) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilborohidruro de litio (1 M en THF) (992 µl, 0,992 mmol). Después de 10 minutos, el baño de hielo se retiró. Después de 1,75 horas, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se añadió salmuera para romper la emulsión. Las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El material se combinó con el material de una reacción idéntica y se adsorbió sobre gel de sílice. El residuo se purificó a través de ISCO (columna de 40 g; Hex/EtOAc; gradiente del 0 al 100 %) para dar una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. La mezcla se purificó por SFC con las siguientes condiciones para separar los isómeros: Instrumento: SFC Berger; Columna: LUX Cell-2 30 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 65 %/MeOH al 35 %; Caudal: 85 ml/min. TR del Pico 1: 2,3 min. TR del Pico 2: 4,1 min. Pico 1: ((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)carbamato de bencilo (173 mg, 48%). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,42-7,27 (m, 5H), 5,19-5,03 (m, 3H), 3,85-3,69 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,54-2,43 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 3H)

35 Pico 2: ((*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)carbamato de bencilo (107 mg, 30 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,42-7,29 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,89 (d a, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,32 (d a, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,49 (t a, *J* = 10,3 Hz, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,41 (s, 3H)

40 191D: (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se ((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)carbamato de bencilo (173 mg, 0,735 mmol) y Pd-C (156 mg, 0,074 mmol) en MeOH (20 ml) para dar una suspensión. La reacción se purgó 3 veces con vacío y nitrógeno y a continuación se purgó tres veces con vacío e hidrógeno, a continuación se agitó en un globo de hidrógeno durante 16 horas. A continuación, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (74 mg, 99 %). TR de HPLC (Método C): 1,00 min.

Ejemplo 191

Se preparó (*cis*)-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol a partir de (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol y 2-amino-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1.

Ejemplo 192: (*trans*)-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol

55 Se preparó (*trans*)-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol a partir de ((*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)carbamato de bencilo (Ejemplo 191C) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 191.

Ejemplo 198 y 199: N4-((2,2-Difluorociclopropil)metil)-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-2,4-diamina racémica y su separación en enantiómeros individuales sin asignar:

Se preparó N4-((2,2-difluorociclopropil)metil)-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-2,4-diamina racémica de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral. Condiciones de SFC quiral: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral IC 21 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil:

65 CO₂ al 70 %/MeOH al 30 % con DEA al 0,1 %; Caudal: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. TR del Pico 1 (Ejemplo 198): 11,38 min. TR del Pico 2 (Ejemplo 199): 12,91 min.

ES 2 981 835 T3

5 Condiciones de SFC quiral analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 150 mm x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 70 %/MeOH al 30% con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min. Ejemplo 198 (Primer isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 1: 4,9 min. Ejemplo 163 (Segundo isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 2: 5,5 min.

10 El Ejemplo 200 y el Ejemplo 201, 3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)butan-1-ol en forma de enantiómeros individuales sin asignar, se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y se purificaron a través de SFC quiral preparativa con las siguientes condiciones para separar los enantiómeros: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral IC 250 mm x 21 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 65 %/MeOH al 35 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 60 ml/min. TR del Pico 1: 6,95 min. TR del Pico 2: 8,84 min.

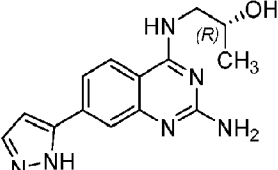
15 Condiciones de SFC quiral analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 150 mm x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 65 %/MeOH al 35 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min. Ejemplo 200 (Primer isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 1: 5,2 min. Ejemplo 201 (Segundo isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 2: 6,4 min.

20 El Ejemplo 202 y el Ejemplo 203, 3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-2-metoxipropan-1-ol en forma de enantiómeros individuales sin asignar, se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y se purificaron a través de SFC quiral preparativa con las siguientes condiciones para separar los enantiómeros: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral AD 250 mm x 30 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 80 %/MeOH al 20 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 60 ml/min. TR del Pico 1: 14,45 min. TR del Pico 2: 20,09 min.

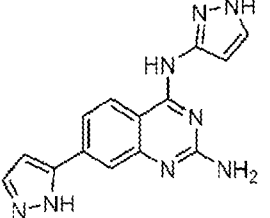
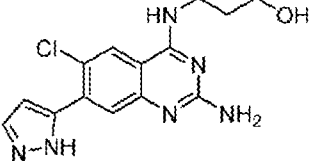
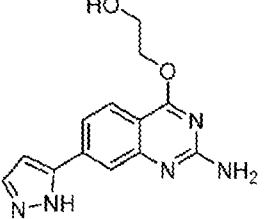
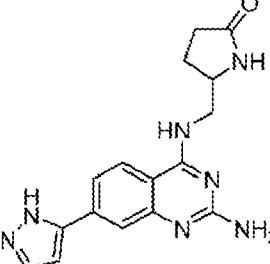
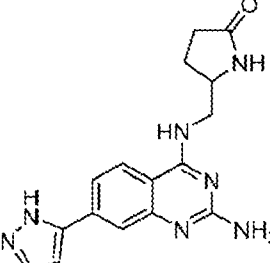
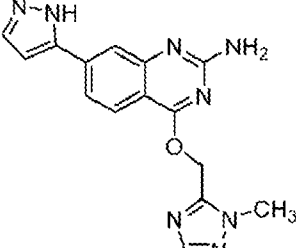
25 Condiciones de SFC quiral analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 150 mm x 4,6 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: CO₂ al 80 %/MeOH al 20 % con dietilamina al 0,1 %; Caudal: 2 ml/min. Ejemplo 202 (Primer isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 1: 4,7 min. Ejemplo 203 (Segundo isómero de elución): TR de SFC quiral del Pico 2: 6,4 min.

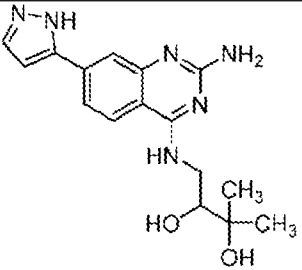
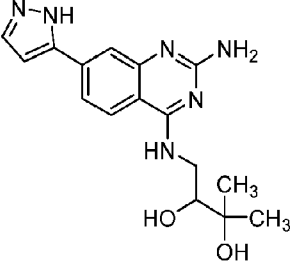
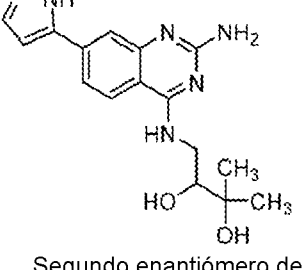
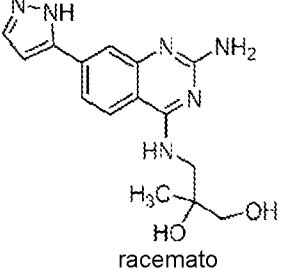
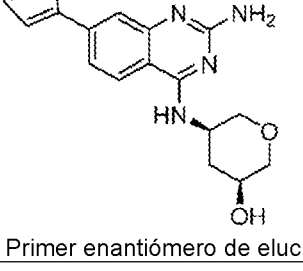
30 A partir de los materiales de partida apropiados, del Ejemplo 26 al Ejemplo 110 se prepararon de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos para el Ejemplo 1; del Ejemplo 111 al Ejemplo 118 se prepararon de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos para el Ejemplo 2; del Ejemplo 119 al Ejemplo 121 se prepararon de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos para el Ejemplo 14; del Ejemplo 122 al Ejemplo 128 se prepararon de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos para el Ejemplo 15; el Ejemplo 129 y el Ejemplo 130 se prepararon de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos para el Ejemplo 18; del Ejemplo 131 al Ejemplo 135 se prepararon de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos para el Ejemplo 20; el Ejemplo 136 y el Ejemplo 137 se prepararon de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos para el Ejemplo 21; el Ejemplo 138 y el Ejemplo 139 se prepararon de la misma manera que la preparación del Ejemplo 23; el Ejemplo 140 se preparó de la misma manera que la preparación del Ejemplo 1; del Ejemplo 141 al Ejemplo 148 se prepararon de la misma manera que la preparación del Ejemplo 1; del Ejemplo 151 al Ejemplo 161 se prepararon de la misma manera que la preparación del Ejemplo 1; del Ejemplo 165 al Ejemplo 177 se prepararon de la misma manera que la preparación del Ejemplo 1; del Ejemplo 180 al Ejemplo 183 se prepararon de la misma manera que la preparación del Ejemplo 1; del Ejemplo 186 al Ejemplo 190 se prepararon de la misma manera que la preparación del Ejemplo 1; del Ejemplo 193 al Ejemplo 197 se prepararon de la misma manera que la preparación del Ejemplo 14; el Ejemplo 204 se preparó de la misma manera que la preparación del Ejemplo 1.

50 Datos biológicos de compuestos que se ensayaron usando uno o más de los procedimientos anteriores. A menos que se indique otra cosa, la CE₅₀ del agonista de TRL7 y la CE₅₀ del agonista de TLR8 de los siguientes compuestos se midieron a valores >100 µM.

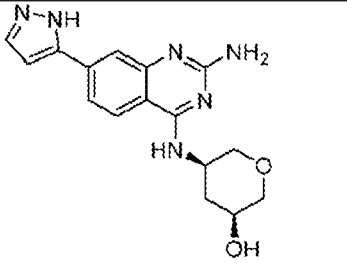
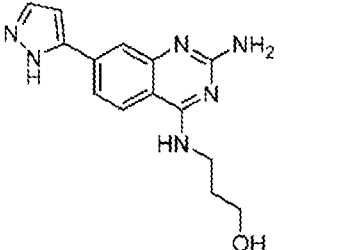
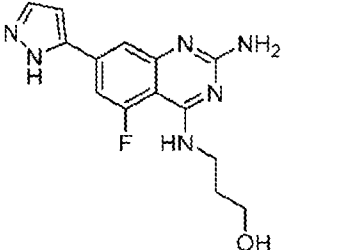
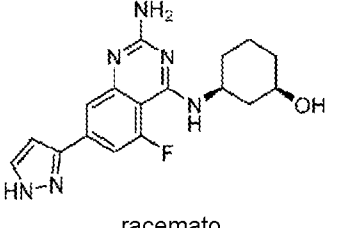
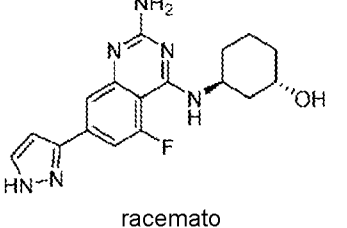
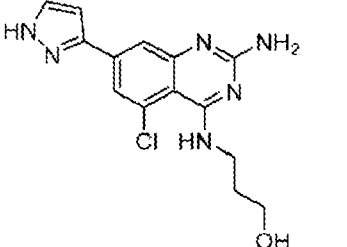
| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|---|---|---|
| 1 |  | 285/1,09 min (A)/0,45 µM | δ 12,33 (s, 1H), 9,36 (t a, J = 5,3 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,25-7,56 (m, 3H), 6,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,02 (dd a, J = 12,0, 6,6 Hz, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 3H) |

(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|--|---|---|
| 2 |  | 293/0,95 min (C)/0,22 μM | δ 8,76-8,57 (m, 1H), 7,98-7,82 (m, 3H), 7,77 (s a, 1H), 7,08-6,97 (m, 1H), 6,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H) |
| 3 |  | 319/1,07 min (B)/6,84 μM | δ 9,49-9,27 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40-7,98 (m, 2H), 7,92 (s a, 2H), 6,91 (s a, 1H), 3,63 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 3,57-3,43 (m, 2H), 1,83 (quint., J = 6,6 Hz, 2H) |
| 4 |  | 272/0,80 min (B)/6,54 μM; CE ₅₀ de ambos agonistas de TLR7/TLR8: <50 % de actividad a 50 μM. | δ 7,92 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d a, J = 5,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,58 (s a, 2H), 4,45 (t a, J = 4,7 Hz, 2H), 3,85-3,77 (m, 2H) |
| 5 |  <p data-bbox="363 1285 496 1317">Enantiómero A</p> | 324,2/3,8 min (D)/13,04 μM | δ 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (t a, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82-7,67 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,94-3,82 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H) |
| 6 |  <p data-bbox="363 1592 496 1624">Enantiómero B</p> | 324,0/6,2 min (D)/2,11 μM | δ 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (t a, J = 5,0 Hz, 1H), 7,81-7,69 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d a, J = 5,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,03 (s a, 2H), 3,94-3,82 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H) |
| 7 |  | 323,1/0,90 min (B)/4,46 μM | δ 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71-7,60 (m, 1H), 6,85 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,00 (s, 3H) |

| (continuación) | | | |
|----------------|---|---|---|
| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
| 8 |  <p style="text-align: center;">racemato</p> | 329,0/0,92 min (B)/2,15 µM | δ 7,99 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60-7,48 (m, 1H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,24 (s a, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,68-3,47 (m, 1H) (solapamientos con el pico de agua suprimido), 3,39-3,29 (m, 1H), 1,15 (d, <i>J</i> = 18,3 Hz, 6H) |
| 9 |  <p style="text-align: center;">Primer enantiómero de elución</p> | 329,3/0,85 min (B)/1,31 µM | δ 8,03-7,90 (m, 1H), 7,74 (s a, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,06 (s a, 2H), 3,85-3,70 (m, 1H), 1,14 (d a, <i>J</i> = 19,8 Hz, 6H) |
| 10 |  <p style="text-align: center;">Segundo enantiómero de elución</p> | 329,2/0,93 min (B)/1,86 µM | δ 7,99-7,94 (m, 1H), 7,81-7,68 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,04 (s a, 2H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 1,13 (d a, <i>J</i> = 18,6 Hz, 6H). Un protón no es visible, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 11 |  <p style="text-align: center;">racemato</p> | 315,0/0,83 min (B)/1,14 µM | δ 8,13 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,67-7,57 (m, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,24-3,17 (m, 1H), 1,11 (s, 3H). Un protón no es visible, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 12 |  <p style="text-align: center;">Primer enantiómero de elución</p> | 327,1/0,94 min (B)/3,92 µM | δ 7,97 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,82-7,67 (m, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,57-7,45 (m, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,42-4,27 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,79 (dd a, <i>J</i> = 10,5, 3,5 Hz, 1H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 1,62 (c, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H) |

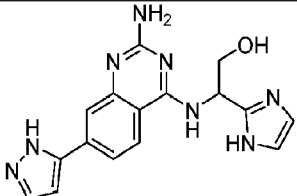
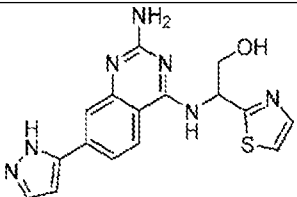
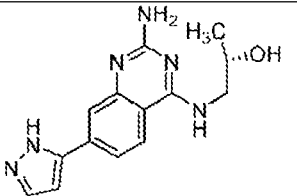
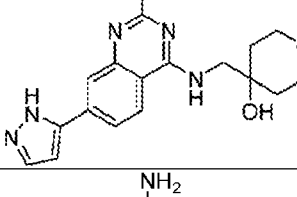
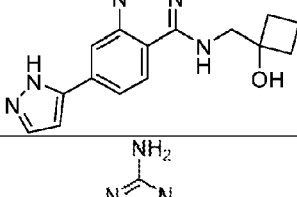
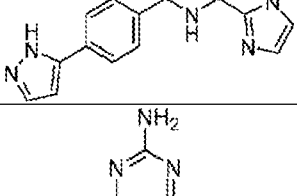
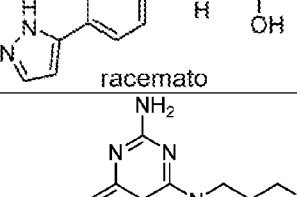
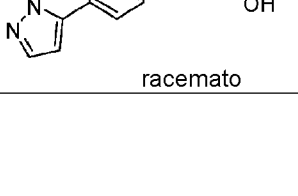
(continuación)

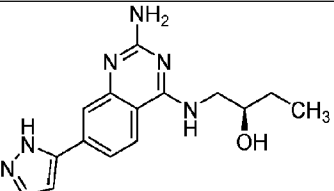
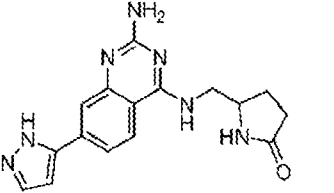
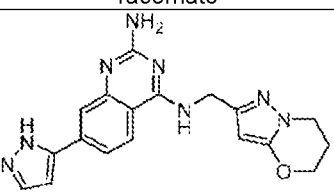
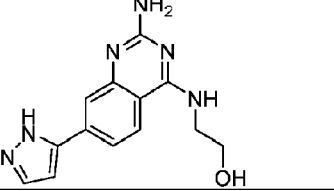
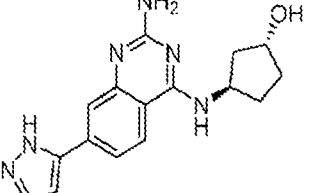
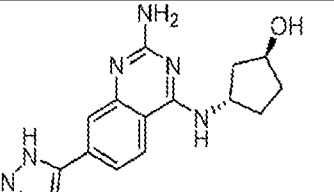
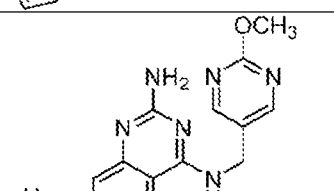
| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|---|---|--|
| 13 |  <p>Segundo enantiómero de elución</p> | 327,0/0,98 min (B)/1,18 μM | δ 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80-7,69 (m, 1H), 7,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,09 (s a, 2H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,08 (t a, J = 10,2 Hz, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,20 (d a, J = 11,9 Hz, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H) |
| 14 |  | 285,2/0,90 min (B)/0,37 μM | δ 13,22 (s a, 1H), 9,29-9,24 (m, 1H), 8,24 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13-7,92 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 3,63 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 3,54-3,50 (m, 2H), 1,83 (quint., J = 6,7 Hz, 2H) |
| 15 |  | 303,1/1,09 min (B)/0,24 μM | δ 13,30 (s a, 1H), 8,68-8,55 (m, 1H), 8,03-7,76 (m, 3H), 7,68 (s a, 1H), 7,64-7,54 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 1,81 (dt, J = 12,5, 6,2 Hz, 2H) |
| 16 |  <p>racemato</p> | 343,2/1,28 min (B)/0,78 μM | δ 7,87 (s a, 1H), 7,67 (d a, J = 6,1 Hz, 3H), 7,63 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,49-4,43 (m, 2H), 3,82 (s a, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,69 (d a, J = 3,6 Hz, 4H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H) |
| 17 |  <p>racemato</p> | 343,2/1,34 min (B)/0,95 μM | δ 7,80-7,74 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (d a, J = 14,3 Hz, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,64-6,50 (m, 1H), 6,27 (s a, 2H), 4,60-4,52 (m, 2H), 3,94 (s a, 1H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 4H) |
| 18 |  | 319,1/0,9 min (B)/0,65 μM | δ 13,28-13,19 (m, 1H), 8,57-8,47 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,31-7,19 (m, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,91-4,73 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 4H), 1,81 (quint., J = 5,9 Hz, 2H) |

| (continuación) | | | |
|----------------|------------|---|---|
| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
| 19 | | 351,0/0,96 min (B)9,86 µM | δ 13,45-13,38 (m, 1H), 13,17-13,09 (m, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,75 (s a, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,85 (s a, 1H), 6,60 (s a, 1H), 6,50-6,43 (m, 2H), 4,48 (s a, 1H), 3,63-3,50 (m, 4H), 1,59-1,54 (m, 2H) |
| 20 | | 303,1/1,09 min (B)3,29 µM | δ 13,32-13,19 (m, 1H), 9,51-9,31 (m, 1H), 7,88 (s a, 1H), 8,08-7,67 (m, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (s a, 1H), 5,00-4,93 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,60 (d a, J = 3,1 Hz, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H) |
| 21 | | 299,3/1,01 min (B)0,65 µM | δ 7,79-7,68 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,94 (s a, 1H), 6,76 (d a, J = 1,9 Hz, 1H), 6,19-6,13 (m, 2H), 3,59-3,56 (m, J = 5,5 Hz, 4H), 2,76 (s, 3H), 1,83-1,78 (m, 2H) |
| 22 | | 328,1/1,08 min (B)9,24 µM | δ 13,26-13,20(m, 1H), 7,85 (d a, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (s a, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 4,90-4,79 (m, 1H), 3,67 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 3,61-3,57 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 1,82 (quint., J = 6,3 Hz, 2H) |
| 23 | | 297,3/0,93 min (B)0,67 µM | δ 8,23-8,08 (m, 1H), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,80-7,69 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 1H), 6,88-6,72 (m, 1H), 6,38-6,14 (m, 1H), 4,76-4,60 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 2,32-2,16 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H) |
| 24 | | 303,1/0,76 min (B)1,68 µM | δ 8,07-7,89 (m, 2H), 7,88-7,66 (m, 2H), 6,67 (d a, J = 2,1 Hz, 1H), 6,28-6,08 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H). Un metileno no visible, posiblemente debido al solapamiento con agua/supresión de agua. |
| 25 | | 312,9/0,94 min (B)0,72 µM | δ 9,26-9,14 (m, 1H), 8,47-8,33 (m, 1H), 7,95-7,78 (m, 3H), 6,95-6,82 (m, 1H), 4,60-4,48 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H) |

(continuación)

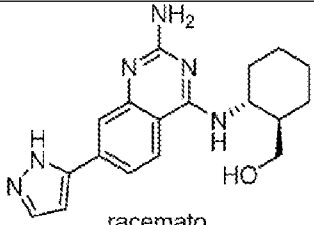
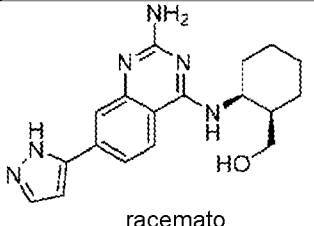
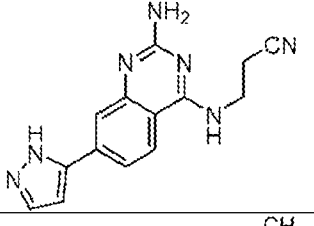
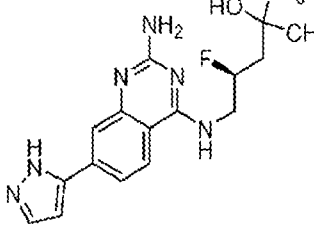
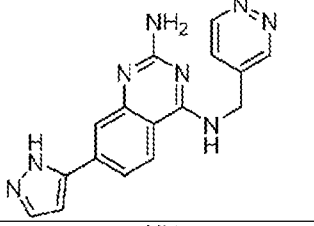
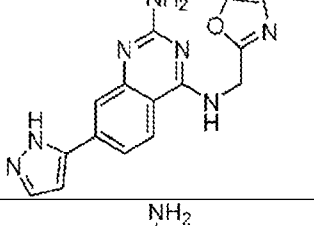
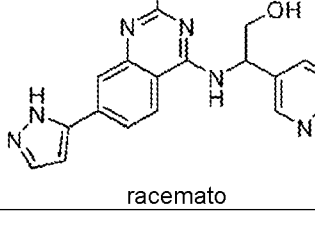
| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|------------|---|---|
| 26 | | 368,1/1,07 min (B)/0,12 µM | δ 8,71 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 7,51 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,12 (s a, 2H), 4,55-4,43 (m, 2H) |
| 27 | | 307,1/1,17 min (A)/0,43 µM | δ 12,52 (s a, 1H), 9,86 (t a, J = 4,7 Hz, 1H), 8,33 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11-7,73 (m, 4H), 7,64 (s a, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,81 (d a, J = 5,0 Hz, 2H) |
| 28 | | 323,9/0,98 min (B)/0,24 µM | δ 8,08 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,74 (d a, J = 3,4 Hz, 2H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,60 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77-6,61 (m, 1H), 5,02 (d a, J = 5,2 Hz, 2H) |
| 29 | | 299,2/1,18 min(A)/0,39 µM | δ 12,47 (s, 1H), 9,19 (t a, J = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,34-7,51 (m, 3H), 6,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,18 (s, 6H) |
| 30 | | 311,1/1,36 min (A)/0,30 µM | δ 13,21 (s, 1H), 12,19 (s a, 1H), 8,77 (d a, J = 3,6 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95-7,80 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 4,84 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,60-1,47 (m, 1H) |
| 31 | | 322,2/0,85 min (B)/0,80 µM | δ 9,37 (t a, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 6,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,53 (t a, J = 5,6 Hz, 2H), 3,95 (c, J = 5,6 Hz, 2H) |
| 32 | | 308,0/0,85 min (B)/0,64 µM | δ 10,03-9,81 (m, 1H), 8,44-8,23 (m, 2H), 7,88 (t a, J = 6,9 Hz, 3H), 6,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 5,5 Hz, 2H) |
| 33 | | 337,2/1,08 min (B)/5,39 µM | δ 8,13 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (d a, J = 9,5 Hz, 1H), 7,73 (d a, J = 3,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (s a, 2H), 6,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,07 (s a, 2H), 5,67-5,58 (m, 1H), 3,85 (d a, J = 5,5 Hz, 2H), 3,55-3,46 (m, 1H) |

| (continuación) | | | |
|----------------|---|---|--|
| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
| 34 |  <p style="text-align: center;">racemato</p> | 337,1/0,68 min (B)/7,67 μM | δ 8,15 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (s a, 2H), 6,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,43-6,34 (m, 1H), 5,55 (d a, J = 4,6 Hz, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H) |
| 35 |  <p style="text-align: center;">racemato</p> | 354,1/0,87 min (B)/5,53 μM | δ 8,23 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d a, J = 3,1 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,45-6,29 (m, 1H), 5,90-5,79 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,46-3,30 (m, 1H) |
| 36 |  | 285,2/1,08 min (A)/0,71 μM | δ 12,47 (s, 1H), 9,40 (t a, J = 5,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,35-7,45 (m, 4H), 6,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,10-3,94 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,52-3,40 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 3H) |
| 37 |  | 341,2/1,11 min (A)/0,87 μM | δ 13,23 (s a, 1H), 12,33 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,43 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03-7,76 (m, 4H), 6,89 (s a, 1H), 4,84 (s a, 1H), 3,75-3,57 (m, 6H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,48 (d a, J = 13,4 Hz, 2H) |
| 38 |  | 311,1/1,29 min (A)/0,32 μM | δ 13,22 (s a, 1H), 12,26 (s a, 1H), 9,28-9,12 (m, 1H), 8,41 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,09-7,68 (m, 4H), 6,89 (s a, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,80 (d a, J = 5,1 Hz, 2H), 2,10 (s a, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,73-1,54 (m, 2H) |
| 39 |  | 307,1/0,72 min (A)/1,32 μM | δ 13,44-13,13 (m, 1H), 12,97-12,71 (m, 1H), 10,25 (s a, 1H), 8,55-8,23 (m, 2H), 8,07-7,80 (m, 4H), 7,63 (s a, 2H), 6,92 (s a, 1H), 5,03 (s a, 2H) |
| 40 |  <p style="text-align: center;">racemato</p> | 328,2/0,75 min (A)/2,24 μM | δ 12,53 (s a, 1H), 9,69-9,51 (m, 2H), 8,40 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,22-7,80 (m, 4H), 6,90 (s a, 1H), 6,15-5,88 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,81 (dd a, J = 19,2, 4,2 Hz, 6H) |
| 41 |  <p style="text-align: center;">racemato</p> | 353,1/1,26 min (A)/0,76 μM | δ 12,33 (s, 1H), 9,38 (t a, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,87 (d a, J = 3,6 Hz, 4H), 6,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 2H) |

| (continuación) | | | |
|----------------|---|---|---|
| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
| 42 |  | 299,2/1,25 min (A)/0,59 µM | δ 12,38 (s, 1H), 9,35 (t a, J = 4,6 Hz, 1H), 8,38 (d a, J = 9,0 Hz, 1H), 8,13-7,77 (m, 4H), 6,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,77 (dd a, J = 7,3, 3,4 Hz, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,38 (dquint., J = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 0,95 (t a, J = 7,4 Hz, 3H) |
| 43 |  racemato | 324,3/1,13 min (A)/1,04 µM | δ 12,41 (s a, 1H), 9,41 (t a, J = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d a, J = 9,0 Hz, 1H), 8,14-7,80 (m, 5H), 6,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 2,29-2,11 (m, 3H), 1,84-1,72 (m, 1H) |
| 44 |  | 363,2/1,04 min (B)/2,15 µM | δ 8,21 (t a, J = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,17 (s a, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,52 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,00 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H) |
| 45 |  | 271,1/0,77 min (B)/0,45 µM | δ 8,29 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 8,09 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 6,82 (d a, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75-6,53 (m, 1H), 3,67-3,53 (m, 4H) |
| 46 |  | 311,1/1,03 min (B)/0,21 µM | δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,28 (s a, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 2H) |
| 47 |  | 311,1/1,02 min (B)/0,55 µM; TLR7/TLR8 no ensayado. | δ 8,16 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 6,82 (s a, 1H), 4,87-4,77 (m, 1H), 4,28 (s a, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,61-1,44 (m, 2H) |
| 48 |  | 349,1/0,78 min (B)/2,92 µM | δ 8,73 (s, 2H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,88-7,67 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 4,62 (d a, J = 4,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H) |

| (continuación) | | | |
|----------------|------------|---|---|
| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
| 49 | | 319,1/1,16 min (B)0,46 μM | δ 9,10 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,18 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (s a, 3H), 6,88 (s, 1H), 4,77 (d a, J = 4,9 Hz, 2H) |
| 50 | | 319,1/0,73 min (B)1,87 μM | δ 9,11 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,55-8,45 (m, 1H), 8,10-8,02 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,08-5,96 (m, 2H), 4,78 (d a, J = 5,8 Hz, 2H) |
| 51 | | 319,3/0,92 min (B)0,32 μM | δ 8,75 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,69-6,43 (m, 2H), 4,94 (d a, J = 5,6 Hz, 2H) |
| 52 | | 319,2/0,93 min (B)0,78 μM | δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,26 (s a, 2H), 4,82 (d a, J = 5,0 Hz, 2H) |
| 53 | | 327,1/1,06 min (B)1,35 μM | δ 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d a, J = 7,3 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,22 (s a, 2H), 4,24-4,09 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,80 (td, J = 9,9, 4,9 Hz, 1H), 3,41-3,28 (m, 1H), 3,13-3,00 (m, 1H), 1,95 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H) |
| 54 | | 351,1/0,64 min (B)4,01 μM | δ 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,57-6,44 (m, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 2H). Dos protones no son visibles, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 55 | | 359,2/1,18 min (B)19,7 μM | δ 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77-7,67 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,13 (s a, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 3,32-3,12 (m, 4H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,15 (c, J = 11,0 Hz, 2H) |

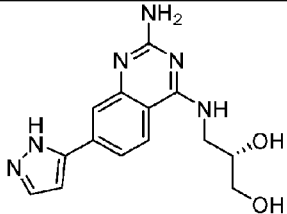
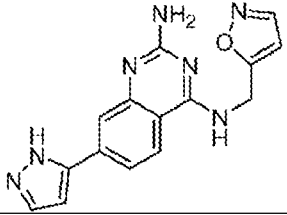
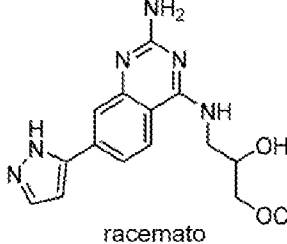
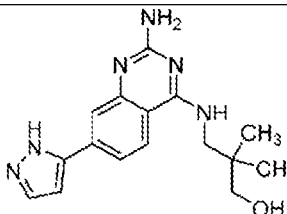
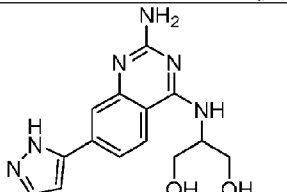
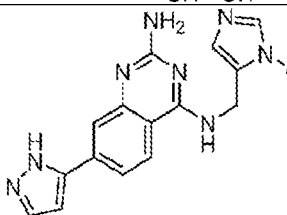
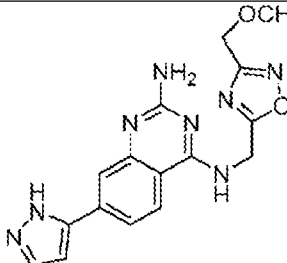
(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|---|---|--|
| 56 |  racemato | 339,2/1,13 min (B)0,96 µM | δ 8,98 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88-7,78 (m, 3H), 6,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 3H), 1,50-1,38 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 3H) |
| 57 |  racemato | 339,2/1,08 min (B)0,80 µM | δ 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d a, J = 4,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,22 (s a, 1H), 4,48 (d a, J = 3,1 Hz, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,41 (dd a, J = 10,8, 6,3 Hz, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,83-1,58 (m, 4H), 1,56-1,28 (m, 4H) |
| 58 |  | 280,1/0,99 min (B)0,70 µM | δ 8,43-8,29 (m, 1H), 7,98 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86-7,73 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 6,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,45-6,26 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 2,93 (t a, J = 6,5 Hz, 2H) |
| 59 |  | 331,2/1,00 min (B)0,67 µM | δ 8,06-8,01 (m, 1H), 7,74 (d a, J = 0,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,22 (d a, J = 4,2 Hz, 1H), 4,64-4,43 (m, 1H), 3,99-3,80 (m, 1H), 1,20 (d a, J = 9,0 Hz, 6H). Un protón no es visible, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 60 |  | 319,0/0,84 min (B)3,49 µM | δ 9,27 (s, 1H), 9,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53-8,46 (m, 1H), 8,01 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 1H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,09 (d a, J = 2,7 Hz, 2H), 4,72 (d a, J = 6,1 Hz, 2H) |
| 61 |  | 308,1/1,15 min (B)0,22 µM | δ 8,14-7,99 (m, 2H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,82 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,36-6,22 (m, 1H), 4,89-4,74 (m, 2H) |
| 62 |  racemato | 348,1/0,74 min (B)1,25 µM | δ 9,49 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,54 (d a, J = 4,4 Hz, 1H), 8,40 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10-8,02 (m, 1H), 7,95-7,74 (m, 3H), 7,64-7,44 (m, 1H), 6,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,58-5,39 (m, 1H), 3,94 (dd a, J = 11,1, 8,2 Hz, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H) |

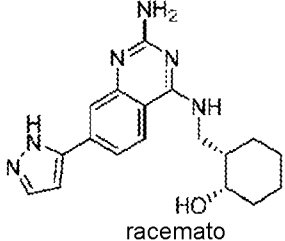
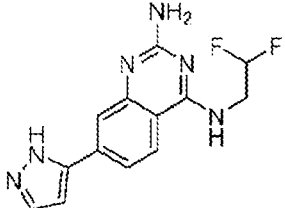
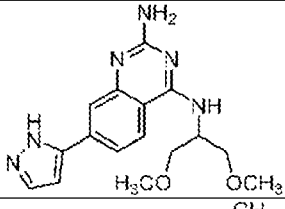
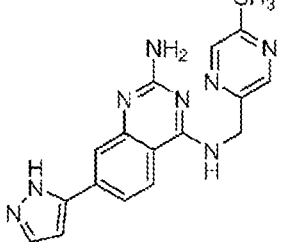
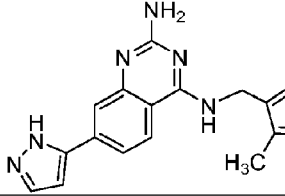
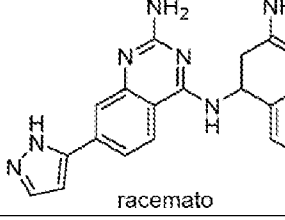
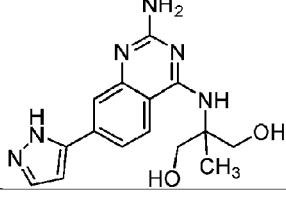
(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|------------|---|--|
| 63 | | 325,2/1,10 min (B)/1,75 µM | δ 8,12-8,03 (m, 1H), 7,83-7,72 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 2,20-2,04 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,73-1,57 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 1H). Dos protones no son visibles en la RMN, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 64 | | 315,3/0,85 min (B)/3,73 µM | δ 8,72 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,49-8,40 (m, 1H), 7,85 (d a, J = 8,1 Hz, 3H), 6,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,50-4,34 (m, 1H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,71 (dd a, J = 11,1, 4,8 Hz, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H) |
| 65 | | 297,0/0,92 min (B)/0,25 µM | δ 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77-7,67 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,10 (s a, 1H), 3,75-3,67 (m, 2H), 0,88-0,75 (m, 4H) |
| 66 | | 311,1/1,25 min (B)/0,74 µM | δ 8,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,51-6,38 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 1H), 4,19 (s a, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 3H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H) |
| 67 | | 325,1/1,37 min (B)/2,26 µM | δ 8,14 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 1H), 6,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,54-6,31 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 3,99 (s a, 1H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,60 (d a, J = 12,2 Hz, 2H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 2H) |
| 68 | | 325,2/0,98 min (B)/1,10 µM | δ 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 6,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,56 (s a, 1H), 4,24-4,11 (m, 1H), 3,98 (s a, 1H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 3H), 1,39-1,24 (m, 2H) |
| 69 | | 301,0/0,92 min (B)/1,86 µM | δ 9,13 (d a, J = 1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87-7,76 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H) |

(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|---|---|--|
| 70 |  | 301,2/0,83 min (B)/0,80 µM | δ 8,07-7,98 (m, 2H), 7,75 (d a, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,42-6,25 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,49-3,35 (m, 2H) |
| 71 |  | 308,2/0,98 min (B)/0,64 µM | δ 9,88 (s a, 1H), 8,91-8,84 (m, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 7,88 (s a, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,73-6,65 (m, 1H), 4,88 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H) |
| 72 |  | 315,1/0,94 min (B)/0,53 µM | δ 9,27 (s a, 1H), 8,36-8,25 (m, 1H), 7,92-7,79 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 4,01 (s a, 1H), 3,67 (dt, <i>J</i> = 13,3, 4,8 Hz, 1H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,44-3,24 (m, 5H) (picos distorsionados debido al solapamiento con el pico de agua suprimido). |
| 73 |  | 313,2/0,90 min (B)/0,23 µM | δ 8,03 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,27 (s a, 2H), 3,12 (s, 2H), 0,89 (s, 6H). Dos protones no son visibles, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 74 |  | 301,2/0,56 min (B)/0,78 µM | δ 8,23 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,70-3,56 (m, 2H). Dos protones no son visibles, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 75 |  | 321,2/0,91 min (B)/5,52 µM | δ 8,28-8,18 (m, 1H), 8,03 (d a, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,26 (s a, 1H), 4,65 (d a, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H) |
| 76 |  | 353,3/0,99 min (B)/0,76 µM | δ 8,23 (d a, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,93-7,79 (m, 3H), 6,91-6,87 (m, 1H), 5,08 (s a, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,30 (s, 3H) |

(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|---|--|---|
| 77 |  racemato | 339,3/1,16 min (B)/0,65 µM | δ 9,20 (s a, 1H), 8,25 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91-7,77 (m, 3H), 6,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,61-3,32 (m, 2H) (solapamientos con el pico de agua suprimido), 1,85 (d a, J = 6,4 Hz, 1H), 1,72-1,53 (m, 3H), 1,45-1,31 (m, 4H), 1,25-1,13 (m, 1H) |
| 78 |  | 291,2/1,02 min (B)/0,63 µM | δ 8,03-7,95 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,56-7,45 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,41-6,14 (m, 3H), 3,93-3,79 (m, 2H) |
| 79 |  | 329,2/0,89 min (B)/1,20 µM; Valor de CE ₅₀ de agonista de TLR7 >20 µM ≤100 µM. | δ 8,25 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87-7,67 (m, 3H), 6,85 (d a, J = 1,5 Hz, 1H), 4,79 (d a, J = 6,1 Hz, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,28 (s, 4H). 5 protones de la cadena lateral no son visibles, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 80 |  | 333,2/1,04 min (B)/0,71 µM | δ 9,98 (t a, J = 5,5 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (s a, 3H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,88 (d a, J = 5,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H) |
| 81 |  | 336,3/1,10 min (B)/1,20 µM | δ 8,16 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,14 (s a, 2H), 4,42 (d a, J = 4,9 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) |
| 82 |  racemato | 375,2/1,11 min (B)/3,65 µM | δ 9,65 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 8,77 (s a, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,53 (s a, 1H), 7,48 (dd a, J = 6,7, 5,8 Hz, 1H), 6,95 (s a, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,87 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H) |
| 83 |  | 314,9/0,90 min (B)/2,41 µM | δ 8,32 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86-7,76 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 6,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,84-3,74 (m, 4H), 1,42 (s, 3H) |

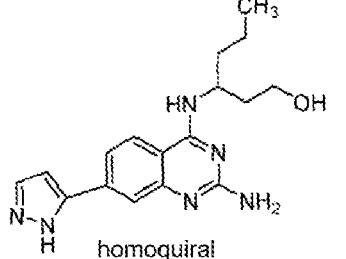
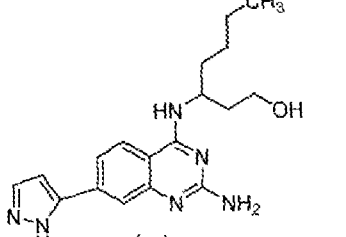
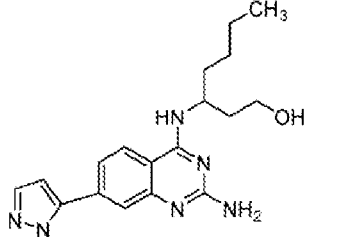
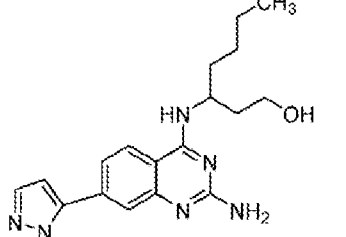
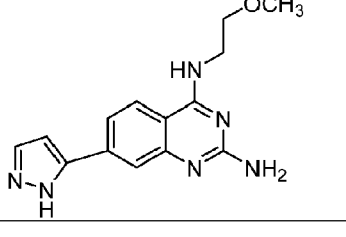

(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|------------|---|--|
| 84 | | 240,1/0,97 min (B)0,28 μM | δ 9,39 (d a, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 8,18 (d a, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,91-7,80 (m, 3H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 3,06 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 3H) |
| 85 | | 299,2/0,94 min (B)0,23 μM | δ 8,02 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,26 (s a, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H). Cuatro protones no son visibles, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 86 | | 313,3/1,03 min (B)0,22 μM | δ 8,17-8,07 (m, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,54-6,40 (m, 1H), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H). Tres protones no son visibles, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 87 | | 306,9/0,81 min (B)1,63 μM | δ 8,69 (s a, 1H), 8,23-8,17 (m, 1H), 7,86 (d a, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,55 (s a, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,78 (d a, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H) |
| 88 | | 321,0/0,76 (B)0,22 μM | δ 8,27-8,18 (m, 1H), 7,85-7,64 (m, 3H), 6,86 (d a, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,16-4,03 (m, 2H), 3,78-3,61 (m, 2H) |
| 89 | | 313,2/0,80 min (B)0,46 μM | δ 8,90-8,62 (m, 1H), 8,07 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,84-7,65 (m, 3H), 7,31-7,05 (m, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 3,90-3,53 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,16 (s, 6H) |
| 90 | | 338,9/1,03 min (B)0,83 μM | δ 8,13 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,67 (d a, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,22 (s a, 1H), 4,19-4,00 (m, 1H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 4H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,14 (s, 3H) |

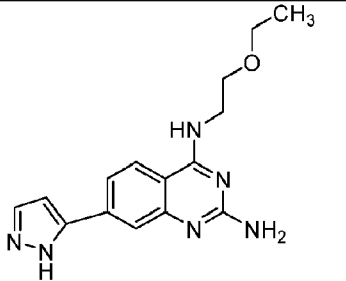
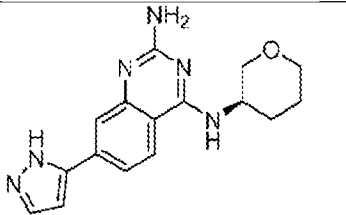
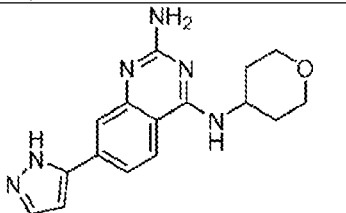
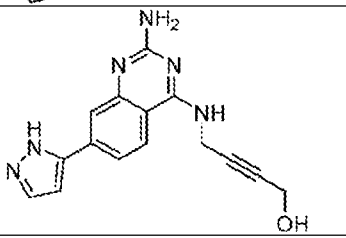
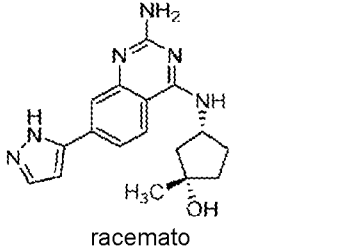
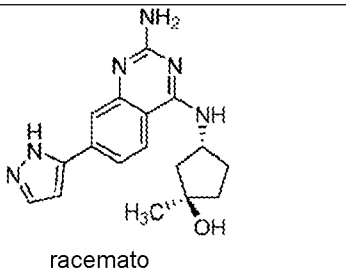
(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|------------|--|---|
| 91 | | 341,2/1,00 min (B)/1,30 μM | δ 9,32-9,24 (m, 1H), 8,26 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91-7,79 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 3,55 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,10 (d a, J = 5,1 Hz, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,31-1,19 (m, 2H), 0,80 (s, 6H). Un protón no es visible, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 92 | | 283,1/0,63 min (C)/0,20 μM; Valor de CE ₅₀ de agonista de TLR7 >1 μM ≤20 μM. | ¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91-7,73 (m, 3H), 6,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,57-1,39 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H) |
| 93 | | 297,3/1,66 min (B)/0,27 μM; Valor de CE ₅₀ de agonista de TLR7 >1 μM ≤20 μM. | δ 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,29 (s a, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,64 (t a, J = 6,7 Hz, 2H), 1,42-1,27 (m, 4H), 0,89 (t a, J = 6,4 Hz, 3H) |
| 94 | | 299,2/0,85 min (B)/0,18 μM | δ 8,11-8,10 (m, 1H), 8,03 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,76 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,37 (s a, 2H), 3,53 (d a, J = 5,8 Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 1,97-1,82 (m, 5H) |
| 95 | | 299,2/1,40 min (B)/0,63 μM | δ 7,70 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45-7,31 (m, 2H), 6,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H) |
| 96 | | 327,3/1,20 min (B)/0,69 μM; Valor de CE ₅₀ de agonista de TLR7 >1 μM ≤20 μM. | δ 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t a, J = 8,5 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,15 (s a, 2H), 4,50-4,39 (m, 1H), 3,45 (t a, J = 6,4 Hz, 1H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H) |

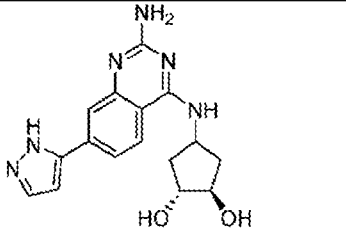
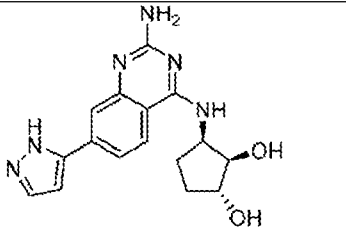
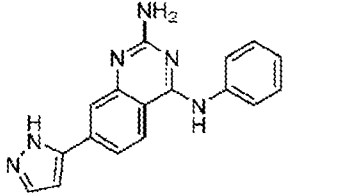
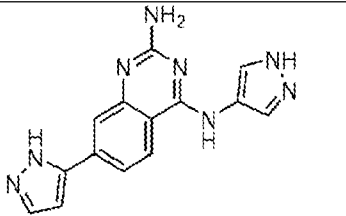
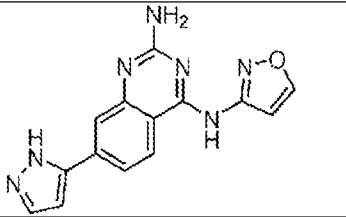
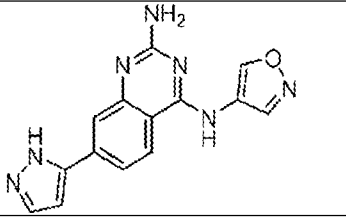
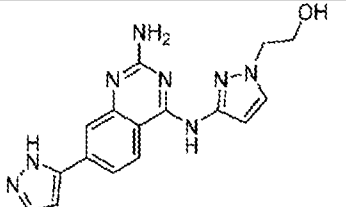
(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|---|---|--|
| 97 |  <p>homoquiral</p> | 327,2/1,03 min (B)/0,71 µM; Valor de CE ₅₀ de agonista de TLR7 >1 µM ≤20 µM. | δ 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t a, J = 8,5 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,15 (s a, 2H), 4,50-4,39 (m, 1H), 3,45 (t a, J = 6,4 Hz, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H) |
| 98 |  <p>homoquiral</p> | 327,2/1,03 min (B)/0,86 µM | δ 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t a, J = 8,5 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,15 (s a, 2H), 4,50-4,39 (m, 1H), 3,45 (t a, J = 6,4 Hz, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H) |
| 99 |  <p>racémico</p> | 341,3/1,29 min (B)/0,74 µM; Valor de CE ₅₀ de agonista de TLR7 >1 µM ≤20 µM. | δ 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 6,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,26 (s a, 2H), 4,51-4,36 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,61 (s a, 2H), 1,29 (d a, J = 5,5 Hz, 4H), 0,85 (s a, 3H) |
| 100 |  <p>homoquiral</p> | 341,1/1,30 min (B)/0,45 µM; Valor de CE ₅₀ de agonista de TLR7 >1 µM ≤20 µM. | δ 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 6,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,26 (s a, 2H), 4,51-4,36 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,61 (s a, 2H), 1,29 (d a, J = 5,5 Hz, 4H), 0,85 (s a, 3H) |
| 101 |  <p>homoquiral</p> | 341,3/1,30 min (B)/0,83 µM | δ 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 6,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,26 (s a, 2H), 4,51-4,36 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,61 (s a, 2H), 1,29 (d a, J = 5,5 Hz, 4H), 0,85 (s a, 3H) |
| 102 |  | 285,3/1,02 min (B)/0,21 µM | δ 8,25 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d a, J = 7,3 Hz, 3H), 6,89 (s, 1H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,55 (s a, 2H), 3,29 (s, 3H), |

(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|---|---|--|
| 103 |  | 298,9/1,12 min (B)/0,37 µM | ¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,04 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (s a, 3H), 6,83 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,60 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), , 1,21 (m, 3H) |
| 104 |  | 310,9/1,05 min (B)/0,39 µM | δ 8,28-8,09 (m, 1H), 7,96-7,84 (m, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 6,87-6,78 (m, 1H), 4,41-4,20 (m, 1H), 3,40-3,27 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, 1H), 1,63-1,34 (m, 2H) |
| 105 |  | 311,3/0,95 min (B)/1,98 µM | δ 8,07 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,16 (s a, 2H), 3,94 (dd a, <i>J</i> = 11,4, 2,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 1H), 1,93-1,85 (m, 4H), 1,66 (d a, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H) |
| 106 |  | 295,2/0,65 min (B)/0,50 µM | δ 9,85-9,68 (m, 1H), 8,27-8,19 (m, 1H), 7,94-7,82 (m, 4H), 6,98-6,85 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,14-4,07 (m, 2H). Tres protones no visibles, posiblemente debido al solapamiento con agua/supresión de agua. |
| 107 |  <p>racemato</p> | 325,2/1,01 min (B)/0,67 µM | δ 8,11-8,04 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,57-7,45 (m, 1H), 6,87-6,74 (m, 1H), 6,33-6,20 (m, 1H), 4,90-4,78 (m, 1H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 5H), 1,30 (s, 3H), - 3,59 -- 3,62 (m, 1H) |
| 108 |  <p>racemato</p> | 325,2/1,05 min (B)/4,17 µM | δ 8,12-8,06 (m, 1H), 7,86-7,71 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,64-7,53 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,61-1,46 (m, 4H), 1,28 (s, 2H) |

(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|---|---|--|
| 109 |  <p style="text-align: center;">racemato</p> | 327,3/0,84 min (B)/1,95 μM | δ 9,10-9,01 (m, 1H), 8,34-8,25 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,81-7,78 (m, 1H), 6,94-6,84 (m, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 4H). Dos protones no visibles, posiblemente debido al solapamiento con agua/supresión de agua. |
| 110 |  <p style="text-align: center;">racemato</p> | 327,1/0,95 min (B)/0,64 μM | δ 8,11-8,01 (m, 1H), 7,82-7,70 (m, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,18-7,07 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 2,21-1,95 (m, 3H), 1,83-1,65 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,49-1,24 (m, 2H). Dos protones no visibles, posiblemente debido al solapamiento con agua/supresión de agua. |
| 111 |  | 303,1/1,59 min (A)/0,40 μM | δ 12,79 (s a, 1H), 10,71 (s a, 1H), 8,62 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 8,43-7,62 (m, 7H), 7,48 (t a, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36-7,25 (m, 1H), 6,94 (s, 1H) |
| 112 |  | 293,1/0,72 min (B)/0,24 μM | δ 8,19 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 8,16-8,01 (m, 1H), 7,85-7,70 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61-7,50 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,44-6,27 (m, 2H) |
| 113 |  | 294,2/1,00 min (B)/2,23 μM | δ 8,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89-7,78 (m, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,83-6,68 (m, 1H) |
| 114 |  | 293,9/1,01 min (B)/0,37 μM | δ 9,75 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91-7,77 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 6,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,78-6,62 (m, 2H) |
| 115 |  | 337,0/1,30 min (A)/18,02 μM | δ 12,61 (s a, 1H), 11,45 (s a, 1H), 8,77-8,62 (m, 1H), 8,06-7,68 (m, 5H), 7,09 (s a, 1H), 6,93 (s a, 1H), 4,15 (s a, 2H), 3,78 (s a, 2H) |

(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|------------|---|--|
| 116 | | 337,1/1,02 min (B)/0,50 µM | δ 8,39-8,23 (m, 1H), 7,90-7,76 (m, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,61-7,48 (m, 1H), 6,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,56-6,24 (m, 2H), 3,71-3,63 (m, 2H), 2,73 (t a, J = 6,9 Hz, 2H) |
| 117 | | 327,3/0,83 min (B)/1,56 µM | δ 9,13 (d a, J = 7,1 Hz, 1H), 8,31 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87-7,75 (m, 3H), 7,71-7,64 (m, 2H), 6,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,45-4,30 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H) |
| 118 | | 327/0,57 min (B)/0,98 µM | δ 9,10-9,01 (m, 1H), 8,33 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,89-7,77 (m, 2H), 7,76-7,65 (m, 2H), 6,91 (s a, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,23-4,07 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 1H) |
| 119 | | 332,2/0,94 min (B)/0,49 µM | δ 8,54-8,48 (m, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,33 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (dd a, J = 6,7, 5,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,30 (s a, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,12 (t a, J = 7,6 Hz, 2H). |
| 120 | | 311,3/1,01 min (B)/0,68 µM | δ 13,29-13,22 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95-7,76 (s a, 2H), 7,90 (s a, 2H), 7,82-7,78 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 4H), 3,91 (s a, 2H), 3,76-3,73 (m, 2H), 2,07 (d a, J = 5,0 Hz, 2H) |
| 121 | | 297,0/0,93 min (B)/1,85 µM | δ 13,28-13,21 (m, 1H), 9,20-9,15 (m, 1H), 8,39 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21-7,95 (m, 2H), 7,86 (s a, 3H), 6,89 (s, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 2,28 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H) |
| 122 | | 349,9/1,20 min (B)/1,11 µM | δ 13,36-13,31 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,51 (d a, J = 3,7 Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,76 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d a, J = 1,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,96 (d a, J = 5,7 Hz, 2H), 3,14 (t a, J = 7,4 Hz, 2H). |
| 123 | | 329,2/1,02 min (B)/2,86 µM | δ 13,26-13,01 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26 (d a, J = 12,9 Hz, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,52-6,45 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H). 8 protones del anillo de 1,4-oxazepán no son visibles, posiblemente debido al solapamiento con agua/supresión de agua. |

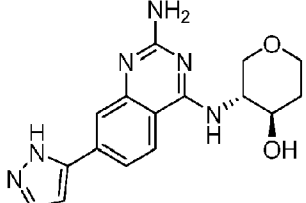
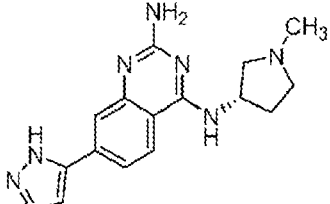
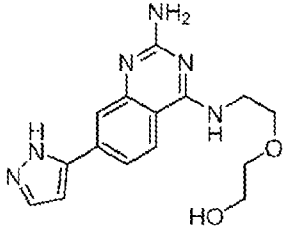
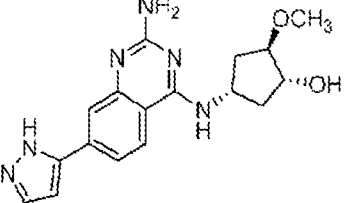
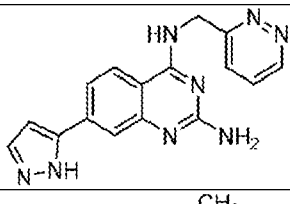
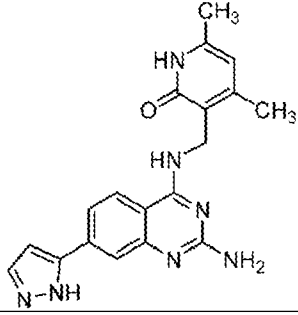
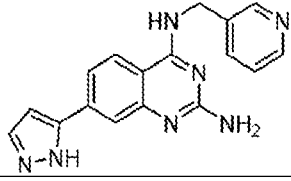
(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|------------|--|--|
| 124 | | 325,1/0,84 min (B)/0,60 μM | δ 7,78-7,73 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,23 (d a, J = 2,9 Hz, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,44-6,38 (m, 2H), 6,26-6,23 (m, 1H), 4,67 (d a, J = 5,3 Hz, 2H). |
| 125 | | 315,2/1,59 min (B)/0,71 μM; Valor de CE ₅₀ de agonista de TLR7 >1 μM ≤20 μM. | δ 13,13-13,08 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,53-6,41 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,36-1,28 (m, 4H), 0,90-0,86 (m, 3H). 2 protones alifáticos no son visibles, posiblemente debido al solapamiento con agua/supresión de agua. |
| 126 | | 289,1/0,79 min (B)/0,76 μM | δ 7,79-7,74 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25 (d a, J = 13,5 Hz, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,29 (s a, 2H). 4 protones alifáticos no son visibles, posiblemente debido al solapamiento con agua/supresión de agua. |
| 127 | | 315,2/1,12 min (B)/1,22 μM | δ 7,77-7,73 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,31 (s a, 2H), 4,69-4,64 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 2H), 3,89-3,84 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H) |
| 128 | | 337,0/1,00 min (B)/0,83 μM | δ 13,37-13,28 (m, 1H), 9,28-9,20 (m, 1H), 9,11-9,08 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 6,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,76 (d a, J = 5,5 Hz, 2H) |
| 129 | | 341,2/1,07 min (B)/0,37 μM | δ 8,15 (s a, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,41 (s a, 2H), 6,30-6,27 (m, 1H), 4,69 (d a, J = 4,7 Hz, 2H) |
| 130 | | 306,1/0,89 min (B)/1,08 μM | δ 13,33-12,93 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,57 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,35 (s a, 2H), 5,10-4,93 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H) |

(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|------------|---|---|
| 131 | | 301,2/0,84 min (B)/5,61 μM | δ 13,30-13,22 (m, 1H), 9,08-9,05 (m, 1H), 8,07-7,71 (m, 3H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,66 (s a, 4H) |
| 132 | | 336,9/1,22 min (B)/2,18 μM | δ 8,50-8,37 (m, 1H), 7,81-7,71 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,82 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,42-6,28 (m, 2H), 6,27-6,18 (m, 1H), 4,67 (d a, J = 5,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H) |
| 133 | | 337,3/1,01 min (B)/0,65 μM | δ 13,31-13,21 (m, 1H), 8,70 (d a, J = 6,6 Hz, 1H), 8,20-7,69 (m, 4H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,80-3,71 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H) |
| 134 | | 362,3/1,20 min (B)/1,74 μM | δ 12,56-12,54 (m, 1H), 9,35 (t a, J = 5,5 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,95 (t a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,16-7,71 (m, 2H), 7,54 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,98 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 3,20 (t a, J = 6,6 Hz, 2H) |
| 135 | | 349,2/0,98 min (B)/1,44 μM | δ 13,30-13,24 (m, 1H), 12,68-12,40 (m, 4H), 9,62 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,36 (s a, 1H), 6,91 (s a, 1H), 4,78 (d a, J = 5,9 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H) |
| 136 | | 333,2/0,97 min (B)/1,06 μM | δ 9,10-9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 2H), 7,85 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,69 (s a, 1H), 6,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,79 (d a, J = 5,7 Hz, 2H), 2,88-2,86 (m, 3H). |
| 137 | | 321,2/0,80 min (B)/0,17 μM | δ 13,27-13,16 (m, 1H), 8,20-8,13 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 3H), 6,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,32-6,30 (m, 1H), 4,80-4,79 (m, 2H), 2,83 (s, 3H) |

(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|---|---|--|
| 138 |  | 327,2/0,47 min (C)/2,14 µM | (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,29-8,17 (m, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 6,92-6,82 (m, 1H), 4,53-4,38 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 4,06-3,92 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,83-1,62 (m, 2H) |
| 139 |  | 310,1/0,61 min (B)/1,77 µM | δ 8,38-8,27 (m, 1H), 7,95-7,84 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 6,94-6,86 (m, 1H), 4,85-4,73 (m, 1H), 3,33-3,26 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H) |
| 140 |  | 315,1/0,70 min (B)/1,02 µM | δ 9,26 (d a, J = 1,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,94-7,75 (m, 3H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H). Cinco protones de la cadena lateral no son visibles, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido y/o la baja integración. |
| 141 |  racemato | 341,0/0,84 min (B)/3,65 µM | δ 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,25-6,12 (m, 2H), 4,75 (dc, J = 16,1, 7,9 Hz, 1H), 4,07 (d a, J = 2,4 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H). Un protón no es visible, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 142 |  | 318,9/0,91 min (B)/0,51 µM | δ 9,14-9,09 (m, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 1H), 6,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,09 (s a, 2H), 4,98 (d a, J = 5,2 Hz, 2H) |
| 143 |  | 362,1/0,88 min (B)/1,23 µM; Actividad de TLR7 no ensayada. | δ 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (s a, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,22 (s a, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,48 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,26-2,17 (m, 3H), 2,15-2,08 (m, 3H) |
| 144 |  | 318,1/1,05 min (B)/0,09 µM | δ 9,93 (t a, J = 5,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,05 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90-7,83 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,84 (d a, J = 5,5 Hz, 2H) |

(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|------------|---|--|
| 145 | | 321,0/0,81 min (B)/0,41 µM | δ 9,76 (t a, J = 5,3 Hz, 1H), 8,28 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92-7,80 (m, 3H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H) |
| 146 | | 321,3/0,69 min (B)/8,48 µM | δ 8,18 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89-7,64 (m, 3H), 7,52 (s a, 1H), 7,09 (s a, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,61 (s a, 2H), 3,60 (s, 2H). El pico de CH ₃ integra menos de 3H, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |
| 147 | | 307,3/0,72 min (B)/0,26 µM | δ 9,67 (d a, J = 4,0 Hz, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,70-7,51 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,63 (d a, J = 5,2 Hz, 2H) |
| 148 | | 321,1/0,73 min (B)/0,51 µM | δ 8,20 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,91-7,79 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,81 (d a, J = 5,3 Hz, 2H), 2,96 (t a, J = 7,1 Hz, 2H) |
| 149 | | 351,2/1,03 min (B)/4,42 µM | δ 8,07-7,93 (m, 2H), 7,83-7,67 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,88-6,72 (m, 2H), 6,14 (s a, 1H), 5,04 (dd a, J = 8,1, 4,4 Hz, 1H), 4,04 (dt, J = 13,2, 5,3 Hz, 1H), 3,79 (ddd, J = 13,8, 8,2, 5,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H) |
| 150 | | 351,2/1,03 min (B)/2,45 µM | δ 8,04-7,95 (m, 2H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,82-6,78 (m, 2H), 6,15 (s a, 1H), 5,04 (dd a, J = 7,6, 4,6 Hz, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H) |
| 151 | | 352,2/1,08 min (B)/0,65 µM | δ 8,62-8,54 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,25-6,10 (m, 1H). Dos protones no son visibles en la RMN, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido. |

(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|------------|---|---|
| 153 | | 332,3/1,11 min (B)0,42 µM | δ 9,44 (t a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,60 (d a, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,10 (t a, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H) |
| 154 | | 297,3/0,96 min (B)0,16 µM | δ 9,35-9,28 (m, 1H), 8,34 (d a, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,89-7,78 (m, 3H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,85-4,73 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H) |
| 155 | | 308,0/0,75 min (B)0,49 µM | δ 9,79 (t a, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 3,0, 1,7 Hz, 1H), 8,26-8,20 (m, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 2,8, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d a, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,67 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H) |
| 156 | | 357,3/1,24 min (B)0,44 µM | δ 9,82 (s a, 1H), 8,32 (d a, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (d a, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (d a, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,10 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 5,12 (d a, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H) |
| 157 | | 340,1/1,04 min (B)1,32 µM | δ 9,53 (s a, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 7,91-7,81 (m, 3H), 6,93-6,85 (m, 1H), 3,92 (d a, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,43 (s a, 1H). 8 protones de la cadena lateral no son visibles, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido y/o la baja integración. |
| 158 | | 297,3/1,01 min (B)1,59 µM | δ 9,32 (d a, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 8,36 (d a, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,94-7,81 (m, 3H), 6,88 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 2H), 2,08 (cd, <i>J</i> = 8,6, 2,9 Hz, 2H) |
| 159 | | 311,3/0,77 min (B)0,43 µM | δ 8,04 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,16 (s a, 1H), 4,56-4,45 (m, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 2H) |

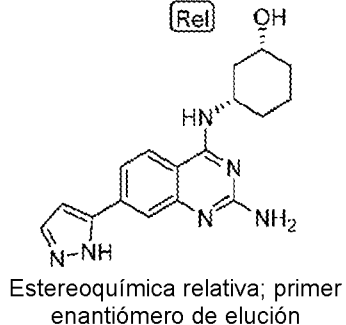
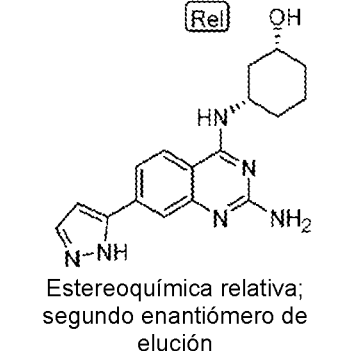
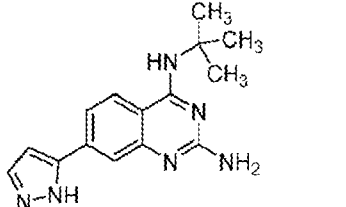
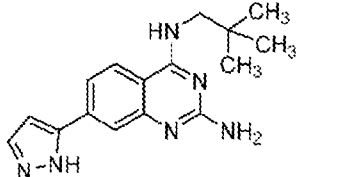
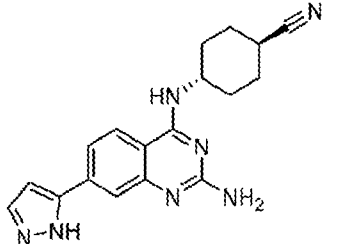
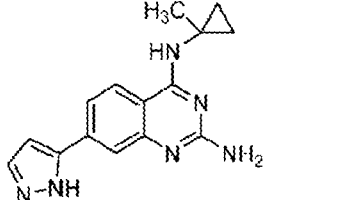
(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|------------|---|---|
| 160 | | 348,3/1,27 min (B)/0,65 µM | δ 8,24 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,89-7,72 (m, 3H), 7,65 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,80 (d a, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H) |
| 161 | | 371,3/1,01 min (B)/2,00 µM | δ 8,30 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 3H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,22 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,02 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H) |
| 164 | | 362,3/1,08 min (B)/1,24 µM | δ 9,93 (t a, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,91-7,82 (m, 3H), 7,65 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 6H) |
| 165 | | 385,2/1,27 min (B)/4,12 µM; Actividad de TLR8 <50 % a 62,5 µM. | δ 8,69-8,54 (m, 1H), 8,01 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,28-7,12 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,79-6,65 (m, 1H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 3H), 3,31-3,22 (m, 2H) |
| 166 | | 311,2/1,06 min (B)/0,81 µM | δ 8,72-8,49 (m, 1H), 8,19-8,07 (m, 1H), 7,92-7,60 (m, 3H), 7,20-6,91 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,02-3,86 (m, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 2,36-2,21 (m, 2H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,66-1,49 (m, 2H). Un protón no es visible posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido o la baja integración. |
| 167 | | 311,3/0,98 min (B)/1,24 µM | δ 8,98-8,77 (m, 1H), 8,17 (d a, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,92-7,67 (m, 3H), 7,50-7,22 (m, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 3,68-3,44 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H)/Un protón no es visible, posiblemente debido al solapamiento con el pico de DMSO. |
| 168 | | 335,3/1,05 min (B)/1,28 µM | δ 8,08 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,07 (c, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H) |
| 170 | | 336,2/1,17 min (B)/0,20 µM; Actividad de TLR7/8 no ensayada. | δ 8,37 (d a, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,41 (dt, <i>J</i> = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 6,60-6,43 (m, 1H), 4,93 (d a, <i>J</i> = 4,6 Hz, 2H) |

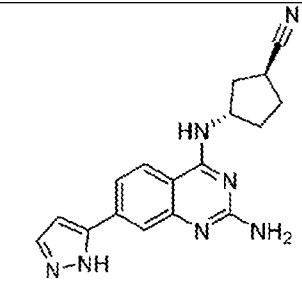
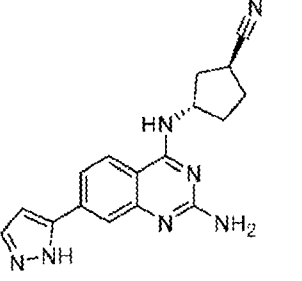
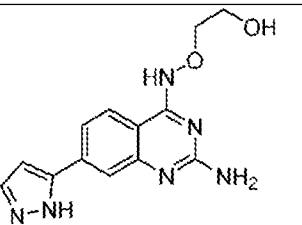
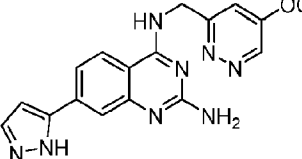
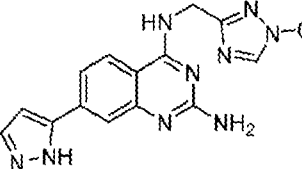
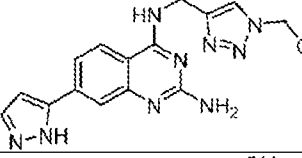
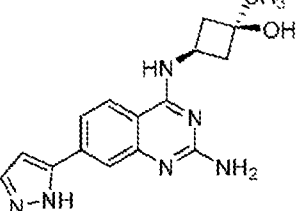
(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|------------|---|--|
| 171 | | 318,0/1,13 min (B)/0,27 µM; Actividad de TLR7/8 no ensayada. | δ 8,53 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,74 (dt, <i>J</i> = 9,2, 7,6 Hz, 2H), 7,68-7,57 (m, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,85 (d a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H) |
| 172 | | 368,1/1,02 min (B)/2,60 µM | δ 8,02 (d a, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,83-7,73 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 3H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,67-2,28 (m, 6H solapamientos con DMSO), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,77-1,58 (m, 3H) |
| 173 | | 311,1/1,13 min (B)/0,14 µM | δ 8,23-8,16 (m, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,57 (d a, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,58-6,46 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,33 (dd, <i>J</i> = 7,3, 5,2 Hz, 4H) |
| 174 | | 324,3/1,07 min (B)/0,18 µM | δ 9,05 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,42 (t a, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d a, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,85 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H) |
| 175 | | 324,0/1,06 min (B)/0,73 µM | δ 9,99-9,94 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,20 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93-7,82 (m, 3H), 6,88 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,99 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H) |
| 176 | | 311,1/1,04 min (B)/0,09 µM | δ 8,08 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d a, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d a, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,09 (s a, 2H), 4,78-4,64 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 4H) Dos protones no son visibles en la RMN, posiblemente debido a solapamiento con el pico de agua suprimido |
| 177 | | 281,3/1,17 min (B)/0,16 µM | δ 8,07 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (d a, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,14 (s a, 2H), 4,76-4,63 (m, 1H), 2,30 (c, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 2H) |

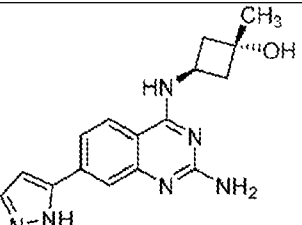
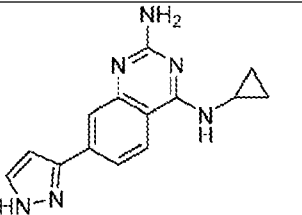
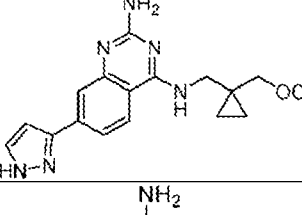
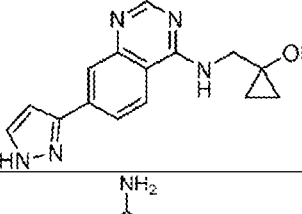
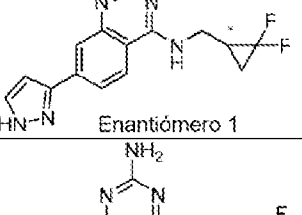
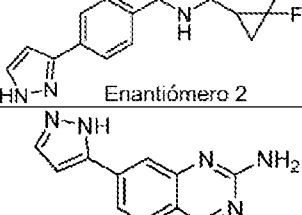
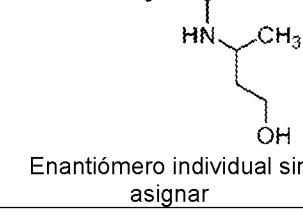
(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|---|---|--|
| 178 |  <p>Estereoquímica relativa; primer enantiómero de elución</p> | 325,1/1,07 min (B)/0,66 μM | δ 8,03 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,04-5,96 (m, 2H), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,71-3,49 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,40-1,21 (m, 3H), 1,18-1,04 (m, 1H) |
| 179 |  <p>Estereoquímica relativa; segundo enantiómero de elución</p> | 325,3/0,99 min (B)/0,27 μM | δ 8,08-7,98 (m, 1H), 7,83-7,71 (m, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,01 (s a, 2H), 4,28-4,07 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,38-1,20 (m, 3H), 1,17-1,01 (m, 1H) |
| 180 |  | 282/1,23 min (B)/0,71 μM | δ 8,15-8,09 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,07-6,96 (m, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,36-6,22 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 9H) |
| 181 |  | 297/1,32 min (B)/0,18 μM | δ 8,18-8,09 (m, 1H), 7,82-7,71 (m, 2H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 1H), 6,86-6,76 (m, 1H), 6,37-6,24 (m, 1H), 0,96 (s, 9H) (1 metileno faltante debido a la supresión de agua) |
| 182 |  | 334/1,21 min (B)/0,13 μM | δ 9,06-8,88 (m, 1H), 8,40-8,25 (m, 1H), 7,95-7,79 (m, 3H), 6,95-6,82 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, 1H), 3,78-3,45 (m, 2H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,70-1,43 (m, 4H) |
| 183 |  | 281/1,14 min (B)/0,53 μM | δ 8,40-8,21 (m, 1H), 8,09-7,98 (m, 1H), 7,83-7,73 (m, 1H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,59-7,48 (m, 1H), 6,87-6,76 (m, 1H), 6,57-6,32 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 3H), 0,90-0,80 (m, 3H), 0,76-0,65 (m, 2H) |

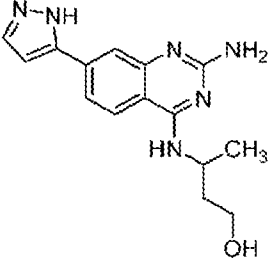
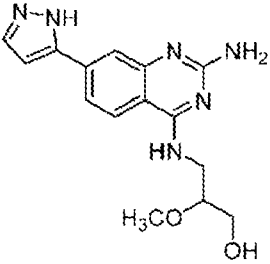
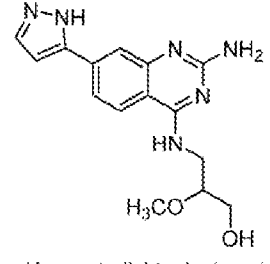
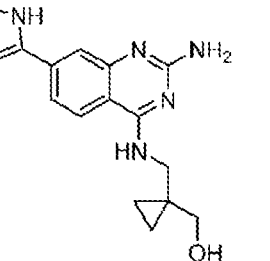
(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|---|---|---|
| 184 |  <p>Estereoquímica relativa; primer enantiómero de elución</p> | 320/1,1 min (B)/0,06 µM | δ 8,07-8,00 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 6,87-6,70 (m, 1H), 6,17-5,95 (m, 2H), 4,78-4,59 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 1H), 2,30-2,05 (m, 4H), 1,89-1,67 (m, 3H) |
| 185 |  <p>Estereoquímica relativa; Segundo enantiómero de elución</p> | 320/1,15 min (B)/0,17 µM | δ 9,14-9,04 (m, 1H), 8,39-8,29 (m, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 6,93-6,85 (m, 1H), 4,88-4,69 (m, 1H), 2,38-2,12 (m, 4H), 1,94-1,75 (m, 2H) (1 metino faltante debido a la supresión de agua) |
| 186 |  | 287/1,01 min (B)/3,00 µM | δ 7,90-7,76 (m, 2H), 7,74-7,60 (m, 2H), 6,84-6,73 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 2H), 3,60-3,43 (m, 2H) (1 metileno faltante debido a la supresión de agua) |
| 188 |  | 349/0,97 min (B)/8,32 µM | δ 8,97-8,88 (m, 1H), 8,22-8,11 (m, 1H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 1H), 6,90-6,82 (m, 1H), 5,08-4,89 (m, 2H), 3,96-3,82 (m, 3H) |
| 189 |  | 322/0,92 min (B)/1,41 µM | δ 8,44-8,34 (m, 1H), 8,17-8,07 (m, 1H), 7,86-7,74 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,66-7,53 (m, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,71-6,50 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 2H), 3,87-3,73 (m, 3H) |
| 190 |  | 336/0,97 min (B)/4,89 µM | δ 8,44-8,34 (m, 1H), 8,17-8,07 (m, 1H), 7,86-7,74 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,66-7,53 (m, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,71-6,50 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 2H), 3,87-3,73 (m, 3H), 3,57 (s, 4H) |
| 191 |  | 311/1,05 min (B)/0,46 µM | δ 9,28-8,98 (m, 1H), 8,42-8,25 (m, 1H), 7,96-7,78 (m, 3H), 6,95-6,82 (m, 1H), 4,36-4,18 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 4H), 2,49-2,37 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 3H) |

(continuación)

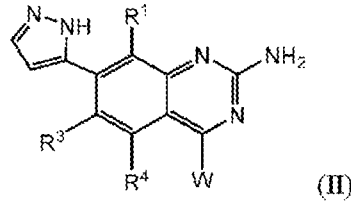
| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|---|---|--|
| 192 |  | 311/1,02 min (B)/0,37 μM | δ 9,37-9,24 (m, 1H), 8,42-8,29 (m, 1H), 7,95-7,79 (m, 3H), 6,94-6,85 (m, 1H), 4,95-4,81 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,41-1,23 (m, 3H) (2 metileno en un pico residual de disolvente) |
| 193 |  | 267/0,8 min (B)/0,10 μM | δ 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59-7,48 (m, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,43 (s a, 2H), 3,07-3,00 (m, 1H), 0,80-0,74 (m, 2H), 0,69-0,64 (m, 2H) |
| 196 |  | 325/1,21 min (E)/0,23 μM | δ 9,25-9,14 (m, 1H), 8,36-8,29 (m, 1H), 7,98-7,74 (m, 4H), 6,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 0,74-0,58 (m, 2H), 0,53-0,42 (m, 2H) |
| 197 |  | 297/1,02 min (B)/0,31 μM | δ 9,39-9,28 (m, 1H), 8,38 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,80 (m, 3H), 6,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 0,76-0,58 (m, 4H) |
| 198 |  Enantiómero 1 | 317/1,03 min (B)/0,07 μM | δ 8,19-8,10 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84-7,70 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,19 (s a, 2H), 3,65-3,47 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 1H) |
| 199 |  Enantiómero 2 | 317/1,03 min (B)/0,08 μM | δ 8,08 (t a, J = 5,3 Hz, 1H), 7,99 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85-7,67 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,13 (s a, 2H), 3,67-3,41 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,45-1,33 (m, 1H) |
| 200 |  Enantiómero individual sin asignar | 299/1,02 min (A)/0,86 μM | δ 8,13 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92-7,76 (m, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,64-7,47 (m, 1H), 6,85 (d a, J = 1,2 Hz, 1H), 6,70-6,34 (m, 2H), 4,65-4,45 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,52 (s a, 1H), 1,84 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,76 (dd a, J = 13,1, 6,4 Hz, 2H), 1,26 (d a, J = 6,4 Hz, 3H) |

(continuación)

| N.º de Ej. | Estructura | LC/MS [M+H] ⁺ /TR (Método)/CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , a menos que se indique otra cosa) |
|------------|--|---|--|
| 201 |  <p data-bbox="272 667 555 719">Enantiómero individual sin asignar</p> | 299/1,02 min (A)/0,07 μM | <p data-bbox="963 461 1422 656">δ 8,12 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98-7,75 (m, 2H), 7,67 (s a, 1H), 7,60 (td, J = 5,3, 2,3 Hz, 1H), 6,93-6,80 (m, 1H), 6,72-6,24 (m, 2H), 4,63-4,44 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,50 (t a, J = 4,9 Hz, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,75 (dc, J = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 1,25 (d a, J = 6,7 Hz, 3H)</p> |
| 202 |  <p data-bbox="272 992 555 1043">Enantiómero individual sin asignar</p> | 315/1,04 min (A)/0,88 μM | <p data-bbox="963 813 1422 963">δ 8,01 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,20 (s a, 1H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,88-3,40 (m, 4H), 3,37 (s, 2H)</p> |
| 203 |  <p data-bbox="272 1317 555 1335">Enantiómero individual, sin asignar</p> | 315/1,03 min(A)/0,45 μM | <p data-bbox="963 1133 1422 1249">δ 8,02 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 6,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,12 (s a, 1H), 3,62 (s a, 5H), 3,38 (s, 3H)</p> |
| 204 |  | 311/1,07 min (A)/0,18 μM | <p data-bbox="963 1357 1422 1581">δ 8,22-8,09 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,50 (dd a, J = 10,2, 6,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 0,61-0,49 (m, 2H), 0,45-0,33 (m, 2H) Dos protones no son visibles, posiblemente debido al solapamiento con el pico de agua suprimido.</p> |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II):



5

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10

W se selecciona independientemente entre: $-Y-R^6$, $-O-R^{6a}$, $-NH-R^{6a}$, $-O-Y-R^6$, $-NH-Y-R^6$ y R^{6b} ;

Y es independientemente alquileno C_{1-8} o alquinileno C_{2-6} , cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 4 R^e ; en donde alquileno C_{1-8} está opcionalmente interrumpido por un O;

R^1 y R^3 , en cada aparición, se seleccionan independientemente entre: H, halógeno y alquilo C_{1-4} ;

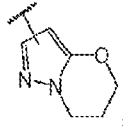
R^4 se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, y heteroarilo de 5 miembros que incluye de 1 a 2 átomos en el anillo, cada uno se selecciona independientemente entre N, NH, O y S;

15

R^6 se selecciona independientemente entre: H, OH, alcoxi C_{1-6} , $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, haloalquilo C_{1-6} , ciano y R^{6a} ;

R^{6a} se selecciona independientemente entre: fenilo sustituido con 0 a 3 R^d ; heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde cada uno de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 R^d ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0 a 3 R^g ; heterociclilo que incluye de 3 a 8 átomos en el anillo, en donde cada uno de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan independientemente entre N, $N(R^f)$, O y $S(O)_{1-2}$, en donde el heterociclilo está sustituido con 0 a 3 R^g ; y

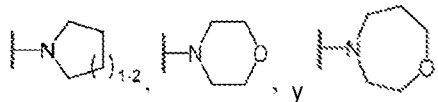
20



25

R^{6b} se selecciona independientemente entre: haloalquilo C_{1-6} , ciano, fenilo sustituido con 0 a 4 R^d ; heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde cada uno de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 4 R^d ; cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0 a 4 R^g ; y heterociclilo seleccionado entre

30



en donde el heterociclilo está sustituido con 0 a 2 R^g ;

R^d se selecciona independientemente entre: halógeno, ciano, OH, $-(CH_2)_{1-4}OH$, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ y alquilo C_{1-4} sustituido con 0 a 2 alcoxi C_{1-4} ;

35

R^e se selecciona independientemente entre: F, OH, $-(CH_2)_{1-4}OH$, $-CH_2CONH_2$ y alquilo C_{1-4} sustituido con 0 a 1 alcoxi C_{1-4} ;

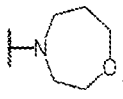
R^f es independientemente H o alquilo C_{1-4} ; y

R^g es independientemente oxo o R^d .

40

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

W se selecciona independientemente entre: $-Y-R^6$, $-O-R^{6a}$, $-NH-R^{6a}$, $-O-Y-R^6$, $-NH-Y-R^6$, R^{6b} y



45

Y es independientemente alquileno C_{1-8} o alquinileno C_{2-6} , cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 3 R^e ; en donde alquileno C_{1-8} está opcionalmente interrumpido por un O;

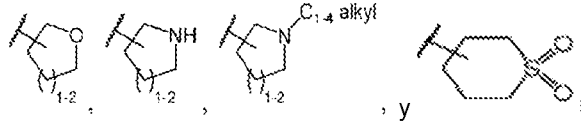
R^1 es H;

R^3 se selecciona independientemente entre: H, F y Cl;

50

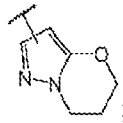
R^4 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, CH_3 , OCH_3 , $N(CH_3)_2$ y pirazolilo;

R⁶ se selecciona independientemente entre: H, OH, alcoxi C₁₋₆, CN, N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₆ y R^{6a};
 R^{6a} se selecciona independientemente entre: fenilo sustituido con 0 a 3 R^d; heteroarilo seleccionado entre oxazolilo,
 isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, N-alquil C₁₋₄-imidazolilo, pirazolilo, N-alquil C₁₋₄-pirazolilo, N-CH₂CH₂OH-pirazolilo,
 oxadiazolilo, triazolilo, N-alquil C₁₋₄-triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en donde el heteroarilo
 5 está sustituido con 0 a 3 R^d; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0 a 3 R^g; heterociclilo seleccionado entre



en donde el heterociclilo está sustituido con 0 a 3 R^g; y

10



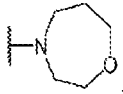
y

R^{6b} se selecciona independientemente entre: alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₆, ciano,
 15 fenilo sustituido con 0 a 4 R^d; heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde cada uno de 1 a 4
 átomos en el anillo se seleccionan independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido
 con 0 a 4 R^d; cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0 a 4 R^g.

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

20

W se selecciona independientemente entre: -Y-R⁶, -NH-R^{6a}, -NH-Y-R⁶, R^{6b} y



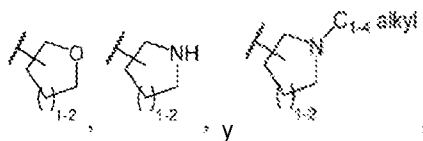
25

Y es independientemente alquilenilo C₁₋₆ o alquinileno C₂₋₄, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 3 R^e; en
 donde alquilenilo C₁₋₆ está opcionalmente interrumpido por un O;

R⁴ se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, CH₃ y OCH₃;

R^{6a} se selecciona independientemente entre: fenilo sustituido con 0 a 3 R^d; heteroarilo seleccionado entre oxazolilo,
 isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en
 30 donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 R^d; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0 a 3 R^g; heterociclilo seleccionado
 entre

30



35

en donde el heterociclilo está sustituido con 0 a 3 R^g; y

R^e se selecciona independientemente entre: F, OH y alquilo C₁₋₄.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde:

40

W es independientemente -NH-R^{6a} o -NH-Y-R⁶;

Y es independientemente alquilenilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 3 R^e;

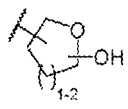
R¹ es H;

R³ es H;

R⁴ es H;

45

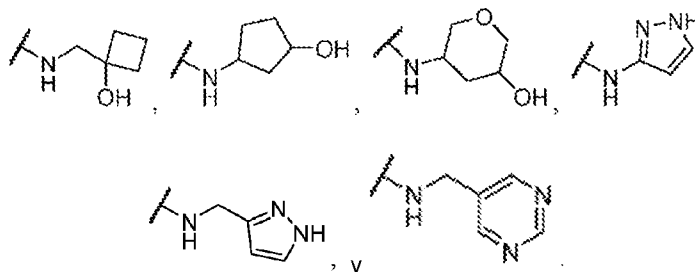
R^{6a} se selecciona independientemente entre: heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo,
 imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1 OH; y



R⁶ es OH; y
R^e es independientemente OH o alquilo C₁₋₄.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde:

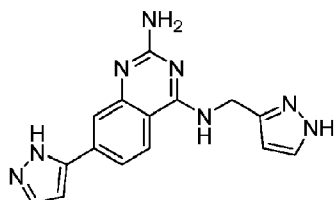
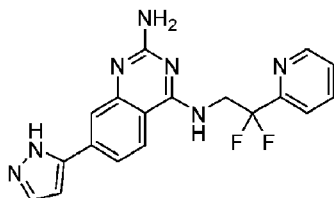
- 5 W se selecciona independientemente entre: -NH(CH₂)_{2,4}OH, -NHCH₂CH(CH₃)OH, -NHCH₂CH(CH₂CH₃)OH, -NHCH₂C(CH₃)₂OH, -NH(CH₂)₂C(CH₃)₂OH, -NHCH₂C(CH₃)₂CH₂OH,

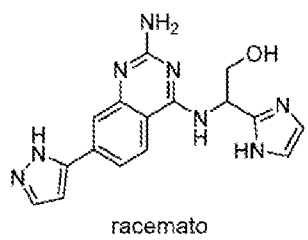
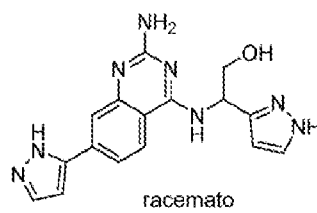
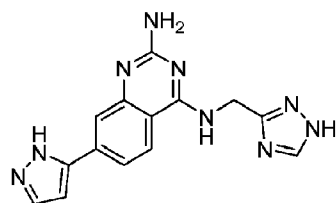
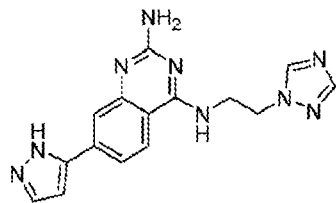
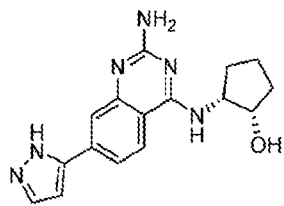
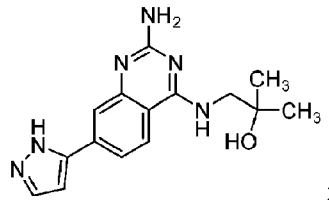
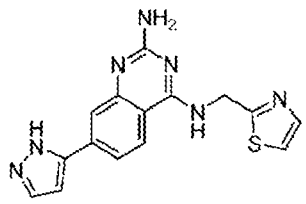


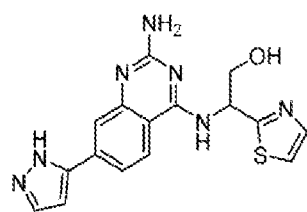
10

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:

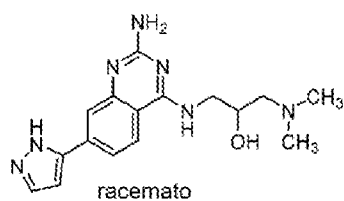
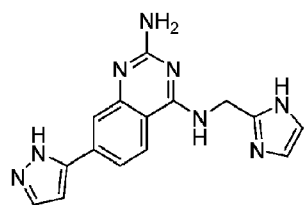
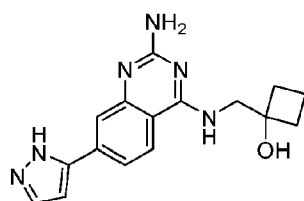
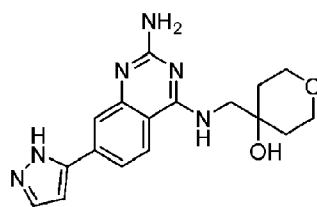
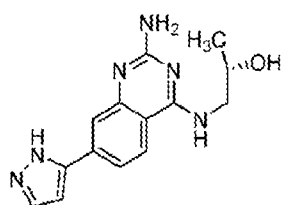
- 15 (R)-1-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-2-ol;
N4-(1H-pirazol-3-il)-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-2,4-diamina;
3-((2-amino-6-cloro-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol;
2-((2-amino-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)oxi)etan-1-ol;
5-(((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona (Enantiómero A);
5-(((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona (Enantiómero B);
20 4-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metoxi)-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-2-amina;
rac-1-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-3-metilbutano-2,3-diol;
1-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-3-metilbutano-2,3-diol (primer enantiómero de elución);
1-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-3-metilbutano-2,3-diol (segundo enantiómero de elución);
25 *rac*-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-2-metilpropano-1,2-diol;
cis-(3R,5S)-5-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-ol (primer enantiómero de elución);
cis-(3R,5S)-5-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-ol (segundo enantiómero de elución);
3-((2-amino-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol;
30 3-((2-amino-5-fluoro-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol;
cis-3-((2-amino-5-fluoro-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol;
trans-3-((2-amino-5-fluoro-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)ciclohexan-1-ol;
3-((2-amino-5-cloro-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol;
3-((2-amino-5,7-di(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol;
35 2-((2-amino-5-metoxi-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)etan-1-ol;
3-((2-amino-5-metil-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol;
3-((2-amino-5-(dimetilamino)-7-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol;
(S)-7-(1H-pirazol-5-il)-N4-(tetrahidrofurano-3-il)quinazolin-2,4-diamina;
3-((2-amino-6-fluoro-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)propan-1-ol;
40 *trans*-4-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)tetrahidrofurano-3-ol;



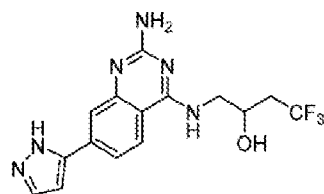




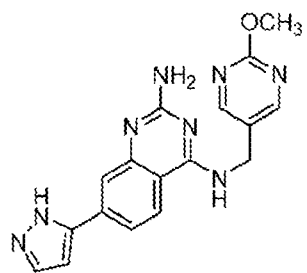
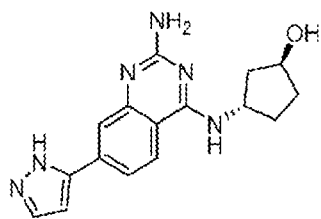
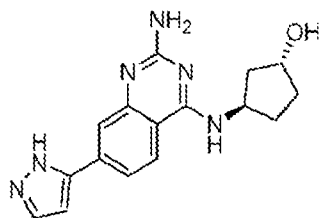
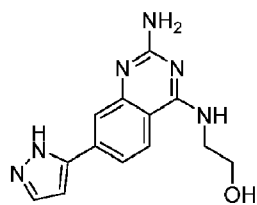
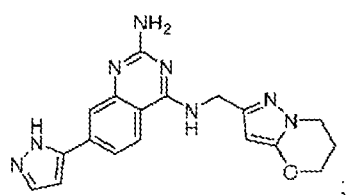
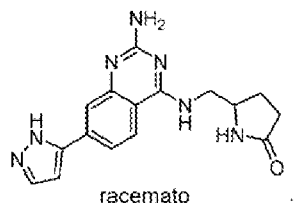
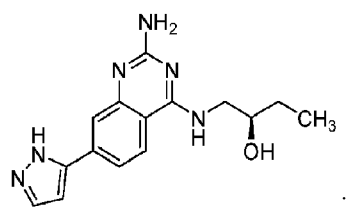
racemato

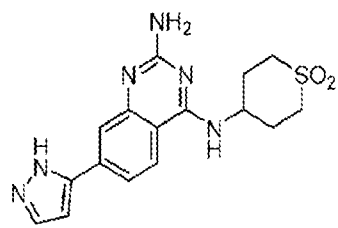
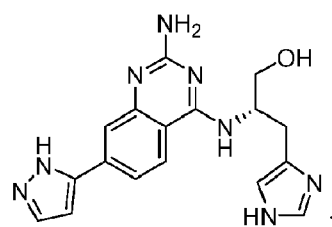
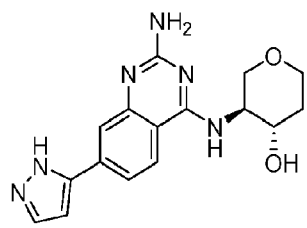
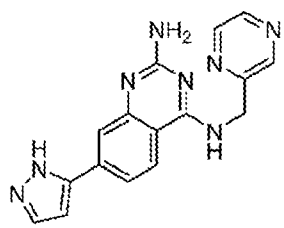
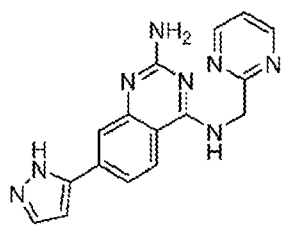
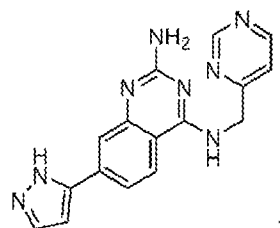
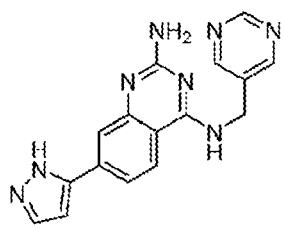


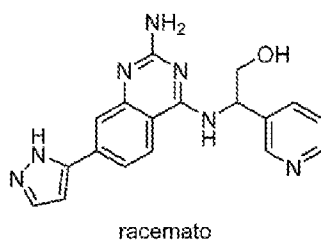
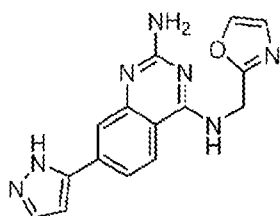
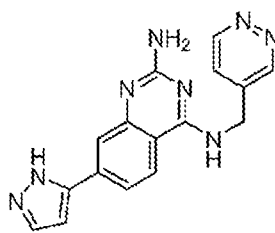
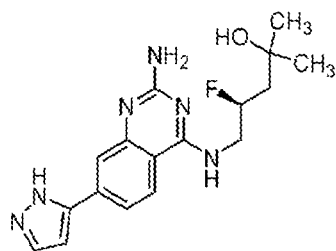
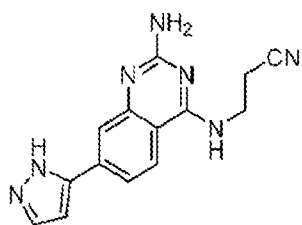
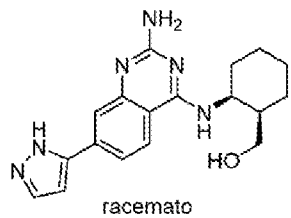
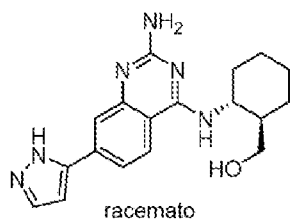
racemato

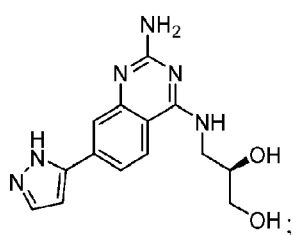
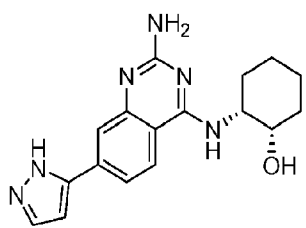
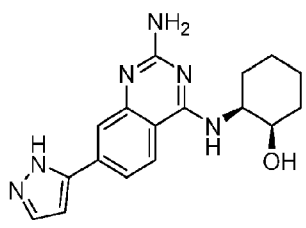
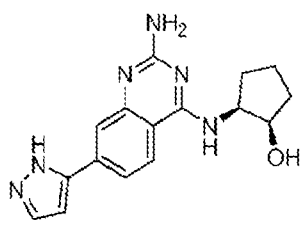
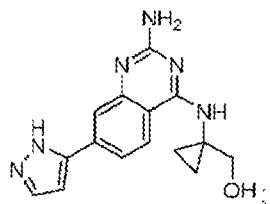
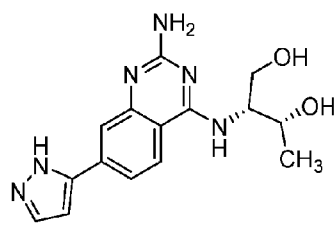
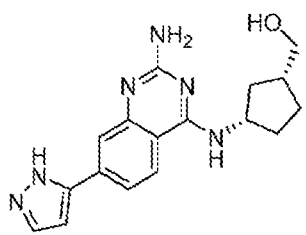


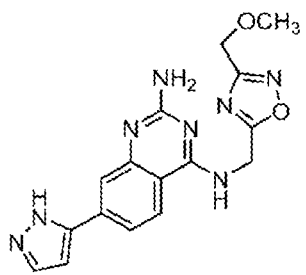
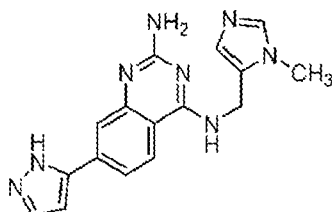
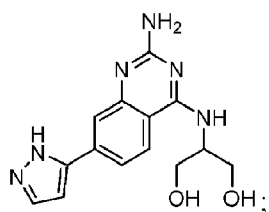
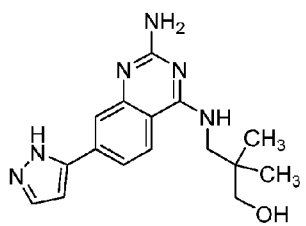
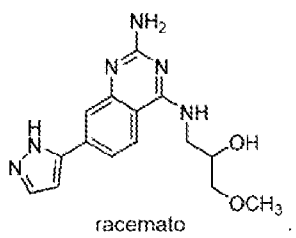
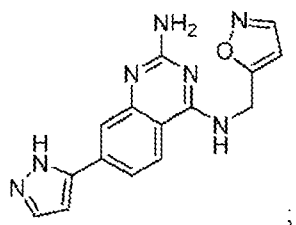
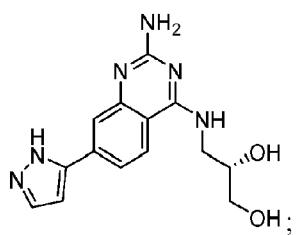
racemato

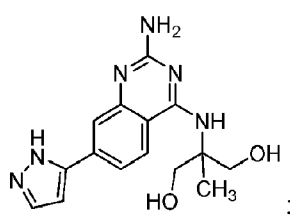
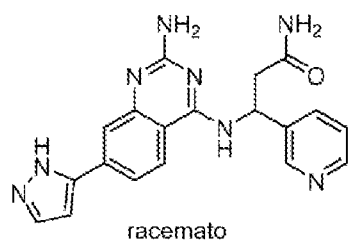
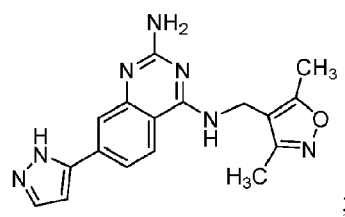
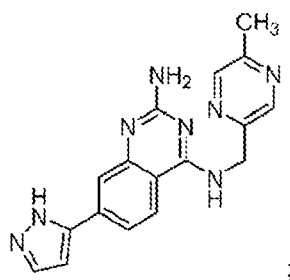
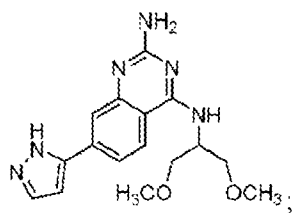
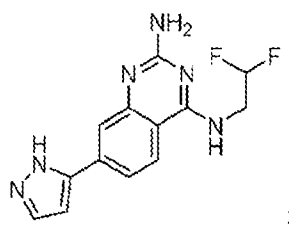
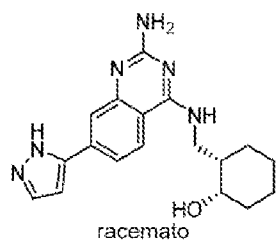


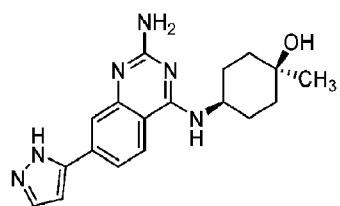
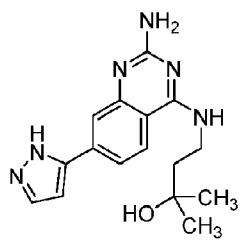
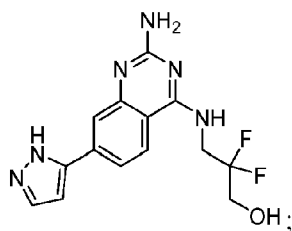
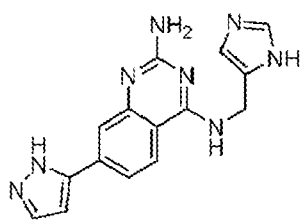
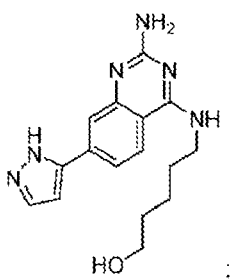
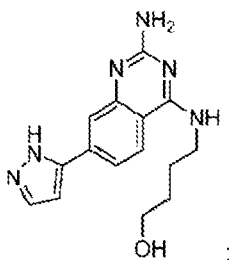
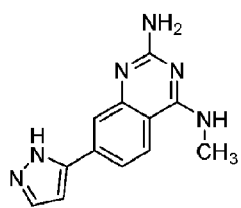


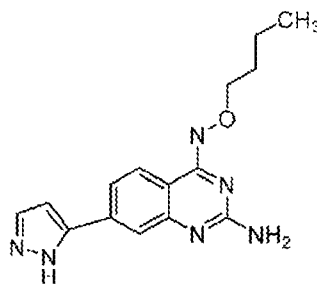
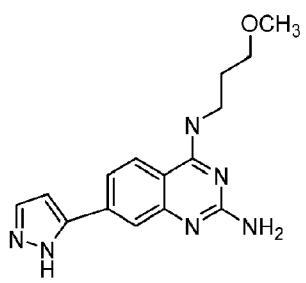
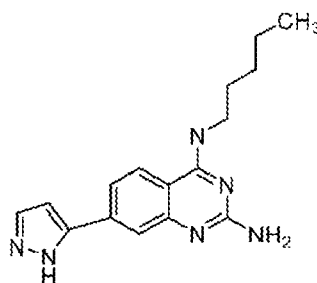
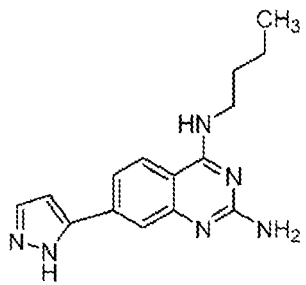
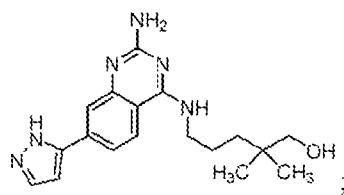








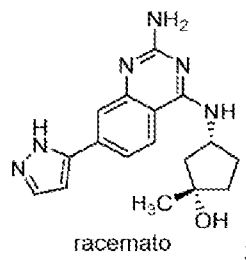
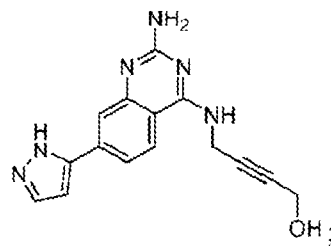
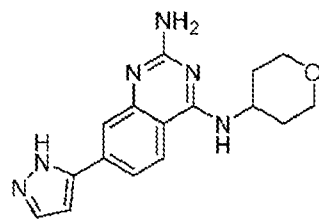
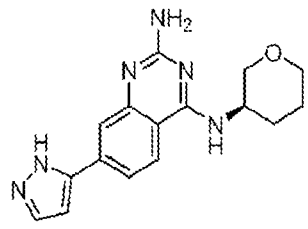
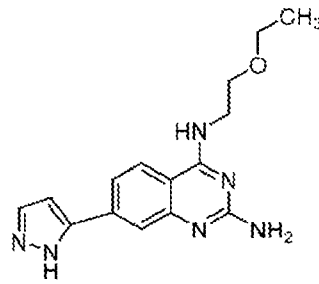
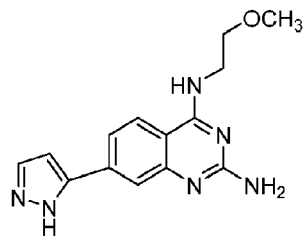


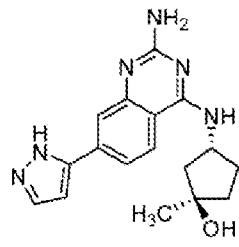


5

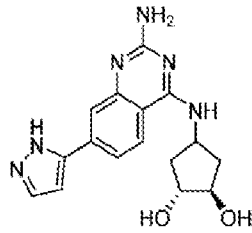
rac-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-yl)quinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (Enantiómero);
rac-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-yl)quinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (Enantiómero);
rac-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-yl)quinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (Enantiómero);
rac-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-yl)quinazolin-4-yl)amino)heptan-1-ol (Enantiómero);
rac-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-yl)quinazolin-4-yl)amino)heptan-1-ol (Enantiómero);
rac-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-yl)quinazolin-4-yl)amino)heptan-1-ol (Enantiómero);

10

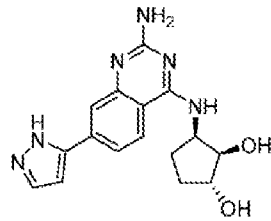




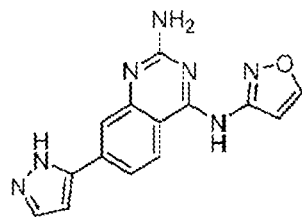
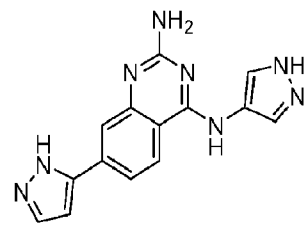
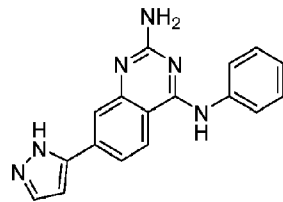
racemato ;

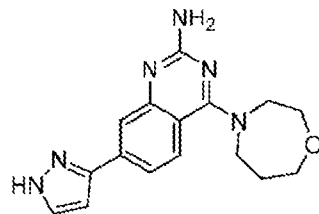
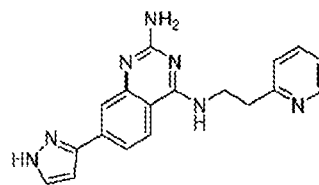
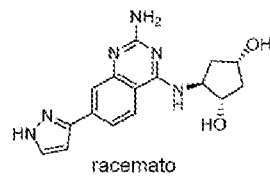
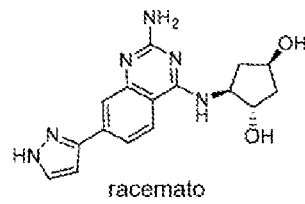
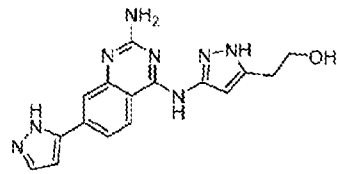
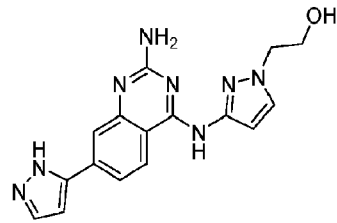
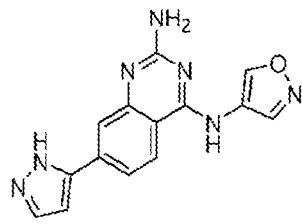


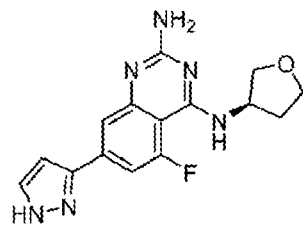
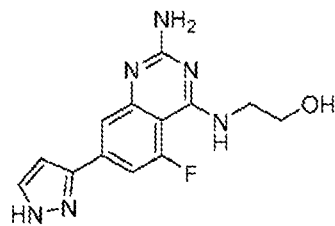
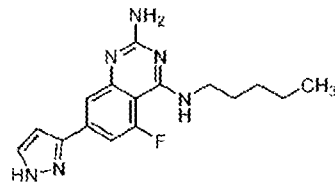
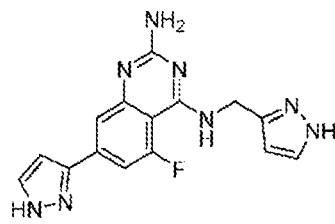
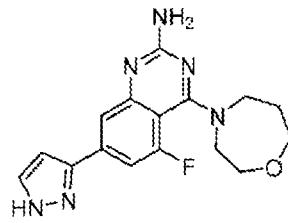
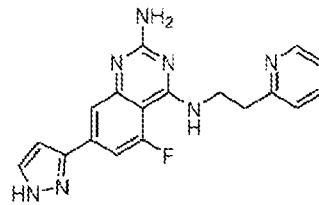
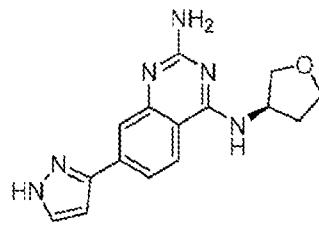
racemato ;

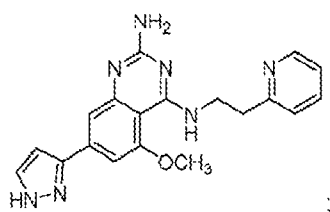
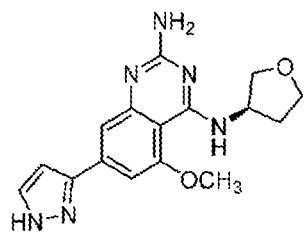
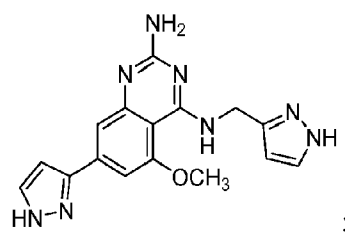
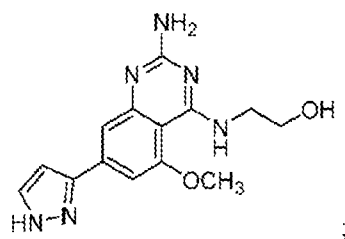
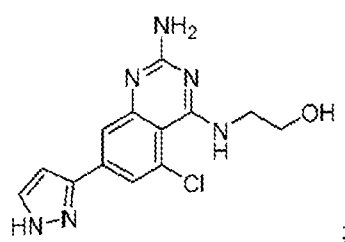
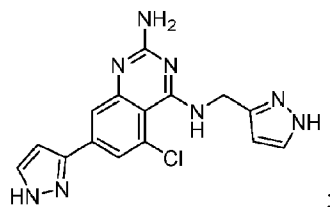
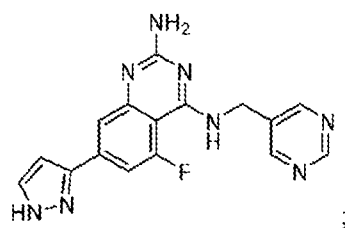


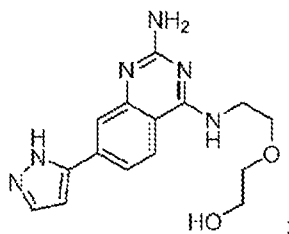
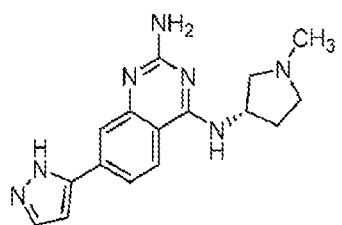
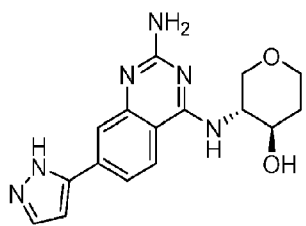
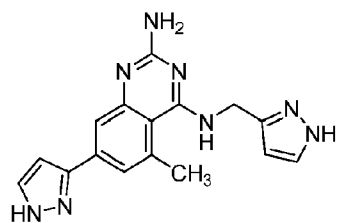
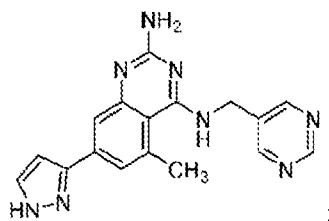
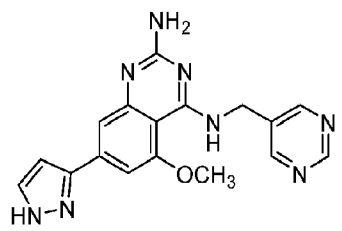
racemato ;











5 y
rac-(1R,2R,4S)-4-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)amino)-2-metoxiciclopentan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso como medicamento.

9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, para uso en el tratamiento del cáncer.
- 5 10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer se selecciona de leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer anal, cáncer del apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo, carcinoma basocelular, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumores bronquiales, tumor carcinoide, tumores cardíacos, cáncer de cuello uterino, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, 10 cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer de hipofaríngeo, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer laríngeo, leucemia mielógena crónica, cáncer de labios y de la cavidad bucal, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, 15 cáncer de boca, cáncer bucal, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer faríngeo, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de testículo, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, cáncer de vagina y cáncer de vulva.
- 20 11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.
- 25 12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama positivo a receptores hormonales, cáncer microsatelital estable de colon o rectal, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.
- 30 13. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el compuesto se administra junto con una o más terapias contra el cáncer adicionales.
- 35 14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, preferentemente en donde que una o más terapias adicionales contra el cáncer comprenden cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia con toxinas, inmunoterapia, crioterapia o genoterapia, o una combinación de las mismas.
- 40 15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la terapia adicional contra el cáncer comprende uno o más agentes seleccionados de nivolumab, pembrolizumab, PDR001, MEDI-0680, cemiplimab, JS001, BGB-A317, INC501, TSR-042, GLS-010, AM-0001, STI-1110, AGEN2034, MGD013, IBI308, BMS-936559, atezolizumab, durvalumab, avelumab, STI-1014, CX-072, LY3300054, CK-301, urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, Baviximab, CC-90002, bevacizumab, MNRP1685A, ipilimumab, MK-1308, AGEN-1884 y tremelimumab, preferentemente en donde la terapia adicional contra el cáncer comprende uno o más agentes seleccionados de 45 nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab.