

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 002 968**

⑮ Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2018 PCT/US2018/041723**

⑧7 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2019 WO19014402**

⑨6 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2018 E 18746537 (2)**

⑨7 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024 EP 3652166**

⑮ Título: **Moduladores de NLRP3**

⑩ Prioridad:

14.07.2017 US 201762532932 P
25.04.2018 US 201862662405 P
25.06.2018 US 201862689412 P

⑯5 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2025

⑯3 Titular/es:

INNATE TUMOR IMMUNITY, INC. (100.00%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543, US

⑯2 Inventor/es:

O'MALLEY, DANIEL;
GAVAI, ASHVINIKUMAR V.;
GILL, PATRICE;
TARBY, CHRISTINE M.;
WATTERSON, SCOTT HUNTER;
GONG, HUA;
WILLIAMS, DAVID K.;
GHOSH, SHOMIR y
ROUSH, WILLIAM R.

⑯4 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 002 968 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

Moduladores de NLRP3

5 **Campo técnico**

Esta divulgación presenta entidades químicas (por ejemplo, un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico) que pueden modular (por ejemplo, agonizan o parcialmente agonizan) NLRP3 y que son útiles, por ejemplo, para tratar una afección, una enfermedad o un trastorno en donde un aumento en la transducción de señal de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o los síntomas y/o la progresión y/o el estado resistente al tratamiento de la afección, la enfermedad o el trastorno (por ejemplo, tipos de cáncer con baja infiltración de linfocitos T) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

10 **Antecedentes**

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

20 Los NLRP representan una subfamilia de NLR que incluyen un dominio pirina y están formados por proteínas tales como NLRP1, NLRP3, NLRP4, NLRP6, NLRP7 y NLRP12. Se cree que los NLRP están involucrados en la formación de complejos multiproteicos denominados inflamasomas (véase, por ejemplo, Chaput, C. et al., "NOD-like receptors in lung diseases," *Frontiers in Immunology*, 4: artículo 393, (2013)). Estos complejos incluyen generalmente una o más proteínas NLR, proteína tipo mancha [speck] asociada a la apoptosis de la molécula adaptadora que contiene un dominio CARD (ASC) y pro-caspasa-1 F (véase, por ejemplo, Bauernfeind, F and Hornung, V. "Of inflamasomes and pathogens—sensing of microbes by the inflamasome," *EMBO Molecular Medicine*, 5(6):814–826, (2013)).

30 Uno de dichos inflamasomas se forma mediante la estructura 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 inflamasome 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 inflamasoma NLRP3 media la conversión dependiente de la caspasa-1 de pro-IL-1 β y pro-IL-18 en IL-1 β e IL-18. Además, IL-1 β e IL-18 tienen potencial en el tratamiento de distintos 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 demostró que IL-18 superó la resistencia a inhibidores del punto de control en modelos tumorales de animales de 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 2018/118842 divulga compuestos heterocílicos sustituidos con amina como inhibidores de la histona-lisina N-metiltransferasa 2 (EHMT2) y métodos de uso de los mismos. El documento WO 2004/002960 divulga antagonistas del receptor CCR5 de quinolina sustituida y un método de tratamiento de trastornos mediados por CCR5 que emplea dichos compuestos. El documento US 2008/0188521 divulga compuestos que son inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos que son útiles como agentes antiateroscleróticos, antiasmáticos, antialérgicos, antiinflamatorios y citoprotectores. Ballell et al (Chem. Med. Chem., 8(2), (2013), 313–321) divulga los resultados de una campaña de detección fenotípica antimicobacteriana contra *Mycobacterium bovis* BCG con confirmación de resultados en *M. tuberculosis* H37Rv.

35 **Sumario**

40 Esta divulgación presenta entidades químicas (por ejemplo, un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico) que pueden modular (por ejemplo, agonizan o parcialmente agonizan) NLRP3 que son útiles, por ejemplo, para tratar una afección, una enfermedad o un trastorno en donde un aumento en la transducción de señal de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o los síntomas y/o la progresión y/o el estado resistente al tratamiento de la afección, la enfermedad o el trastorno (por ejemplo, tipos de cáncer con baja infiltración de linfocitos T) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

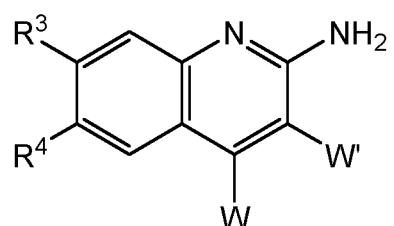
45 Un "agonista" de NLRP3 incluye compuestos que, en el nivel proteico, se fijan directamente o modifican a NLRP3 de modo que una actividad de NLRP3 se aumente, por ejemplo, mediante activación, estabilización, distribución alterada o de otro modo.

50 Algunos compuestos descritos en la presente que agonizan NLRP3 en menor medida que un agonista completo de NLRP3 pueden funcionar en ensayos como antagonistas así como agonistas. Estos compuestos antagonizan la activación de NLRP3 por parte de un agonista completo de NLRP3 ya que previenen el efecto total de la interacción de NLRP3. Sin embargo, los compuestos también activan, por sí mismos, un poco de actividad de NLRP3, generalmente menor que una cantidad correspondiente del agonista completo de NLRP3. Tales compuestos se pueden denominar "agonistas parciales de NLRP3".

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

5 En general, un receptor existe en una conformación activa (Ra) e inactiva (Ri). Algunos compuestos que afectan al receptor pueden alterar la relación de Ra con respecto a Ri (Ra/Ri). Por ejemplo, un agonista completo aumenta la relación Ra/Ri y puede producir un efecto de saturación "máxima". Un agonista parcial, cuando está unido al receptor, produce una respuesta que es menor que la producida por un agonista completo (por ejemplo, un agonista endógeno). Por ende, la Ra/Ri para un agonista parcial es menor que para un agonista completo. Sin embargo, la 10 potencia de un agonista parcial puede ser mayor o menor que la del agonista completo.

En un aspecto, se incluyen los compuestos de la Fórmula (I), o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico:



en donde W, W', R³ y R⁴ pueden ser como se definen en cualquier parte de la presente.

20 Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos para modular (por ejemplo, agonizar, parcialmente agonizar, antagonizar) la actividad de NLRP3 que incluyen poner en contacto NLRP3 con una entidad química descrita en la presente (por ejemplo, un compuesto descrito de manera general o específica en la presente o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o composiciones que lo contienen). Los métodos para modular la actividad de NLRP3 pueden ser agonistas y parcialmente agonistas. Los métodos para modular la actividad de NLRP3 pueden ser agonistas. Los métodos para modular la actividad de NLRP3 pueden ser 25 parcialmente agonistas. Los métodos pueden incluir métodos *in vitro*, por ejemplo, poner en contacto una muestra que incluye una o más células que comprenden NLRP3 (por ejemplo, células THP-1) con la entidad química. Los métodos también pueden incluir métodos *in vivo*, por ejemplo, administrar la entidad química a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que tiene una enfermedad en donde un aumento en la transducción de señal de NLRP3 30 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 (por ejemplo, cáncer; por ejemplo, un cáncer resistente al tratamiento).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar una afección, una enfermedad o un trastorno en donde una disminución en la actividad de NLRP3 (por ejemplo, una afección, una enfermedad o un trastorno con transducción de señal de NLRP3 reprimida o alterada) contribuye a la patología y/o los síntomas y/o la progresión de 35 la afección, la enfermedad o el trastorno (por ejemplo, cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

Se dice que un tipo de cáncer es resistente al tratamiento cuando no responde (o es insensible) al tratamiento contra el cáncer. El cáncer resistente al tratamiento también se conoce como cáncer insensible al tratamiento.

40 Los métodos para tratar cáncer pueden incluir administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de una entidad química descrita en la presente (por ejemplo, un compuesto descrito de manera general o específica en la presente o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o composiciones que lo contienen). El cáncer puede ser un tipo de cáncer resistente al tratamiento.

45 Los métodos de tratamiento de una enfermedad en donde un aumento en la transducción de señal 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 necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de una entidad química descrita en la presente (por ejemplo, un compuesto descrito de manera general o específica en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o composiciones que lo 50 contienen).

55 Los métodos de tratamiento pueden incluir administrar a un sujeto que tiene una enfermedad, en donde un aumento en la transducción de señal 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 la presente (por ejemplo, un compuesto descrito de manera general o específica en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o composiciones que lo contienen).

Los métodos de tratamiento pueden incluir administrar a un sujeto una entidad química descrita en la presente (por

ejemplo, un compuesto descrito de manera general o específica en la presente o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o composiciones que lo contienen), en donde la entidad química se administra en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad en donde un aumento en la transducción de señal 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, y así trata la enfermedad.

5 Las formas de realización pueden incluir una o más de las siguientes características.

10 La entidad química se puede administrar en combinación con uno o más tratamientos contra el cáncer adicionales (por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, tratamiento con toxinas, inmunoterapia, crioterapia o tratamiento genético, o una combinación estos; por ejemplo, tratamientos contra el cáncer que incluyen administrar uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más) agentes antineoplásicos adicionales. Los ejemplos no limitativos de agentes antineoplásicos adicionales (agentes quimioterapéuticos) 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 tipo I y/o una topoisomerasa tipo 2; por ejemplo, camptotecinas, tales como irinotecán y/o topotecán; amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y/o tenipósido); un antibiótico citotóxico (por ejemplo, actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina y/o mitomicina); una hormona (por ejemplo, un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante; por ejemplo, leuprolidina, goserelina, triptorelina, histrelina, bicalutamida, flutamida y/o nilutamida); un anticuerpo (por ejemplo, abciximab, adalimumab, alemtuzumab, atlizumab, basiliiximab, belimumab, bevacizumab, brentuximab vedotin, canakinumab, cetuximab, certolizumab pegol, daclizumab, denosumab, eculizumab, efalizumab, germtuzumab, golimumab, ibritumomab tiuxetan, infliximab, ipilimumab, muromonab-CD3, natalizumab, ofatumumab, omalizumab, palivizumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tocilizumab, tositumomab y/o trastuzumab); un agente antiangiogénico; una citocina; un agente trombótico; un agente inhibidor del crecimiento; un agente antihelmíntico; y un inhibidor del punto de control inmunitario que actúa sobre 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 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, que incluyen BTNL2, familia Siglec, miembros de la familia TIGIT y PVR, KIR, ILT y LIR, NKG2D y 35 NKG2A, MICA y MICB, CD244, CD28, CD86 – CD28, CD86 – CTLA, CD80 – CD28, fosfatidilserina, TIM3, fosfatidilserina – TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, neuropilina, CD160, CD30 y CD155 (por ejemplo, CTLA-4 o PD1 o PD-L1) y otros agentes inmunomoduladores, tales como interleucina-2 (IL-2), indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), IL-10, factor de crecimiento transformante-β (TGFβ), CD39, adenosina CD73-CD39-CD73 y CXCR4-CXCL12.

40 El sujeto puede tener cáncer; por ejemplo, el sujeto se puede someter y/o está siendo sometido y/o será sometido a uno o más tratamientos contra el cáncer.

45 Los ejemplos no limitativos de cáncer incluyen leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer de apéndice, tumor teratoide/rabdoide, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer óseo, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumor bronquial, tumor carcinoide, tumor cardíaco, cáncer de cuello uterino, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasia mieloproliferativa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer de las vías biliares, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, tumor de células germinales, leucemia de tricoleucocitos, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, cáncer de hipofaringe, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia mielógena crónica, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer de faringe, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, 55 cáncer de testículo, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, cáncer de vagina y cáncer de vulva.

60 El mamífero puede haber sido identificado por tener un tipo de cáncer o una enfermedad infecciosa. Las enfermedades infecciosas representativas incluyen, entre otras, infección por *Acinobacter*, actinomicosis, enfermedad del sueño africana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, amebiasis, anaplasmosis, ántrax, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por astrovirus, babesiosis, infección por *Bacillus cereus*, neumonía bacteriana, vaginosis bacteriana, infección por *Bacteroides*, balantidiasis, infección por *Baylisascaris*, infección por el virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, blastomicosis, fibre hemorrágica boliviana, botulismo, fiebre hemorrágica brasilera, brucellosis, peste bubónica, infección por *Burkholderi*, úlcera de Buruli, infección por *Calicivirus*, campilobacteriosis, candidiasis, enfermedad por arañazo de gato, celulitis, mal de Chagas, chancroide, varicela, chikunguña, clamidias, 65 enfermedad por arañazo de gato, celulitis, mal de Chagas, chancroide, varicela, chikunguña, clamidias, infección por

5 *Chlamydophila pneumoniae*, cólera, cromoblastomicosis, clonorquiasis, infección de *Clostridium difficile*, coccidioidomicosis, fiebre del Colorado por garrapatas, resfriado, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, criptococcosis, criptosporidiosis, larva migrans cutáneo, ciclosporiasis, cisticercosis, infección por citomegalovirus, fiebre del dengue, infección por *Desmodesmus*, dientamoebiasis, difteria, difilobiotriasis, dracunculiasis, fiebre hemorrágica del Ébola, equinococosis, erliquiosis, enterobiasis, infección por *Enterococcus*, infección por *Enterovirus*, tifus epidémico, eritema infeccioso, exantema súbito, fasciolopsiasis, fasciolosis, insomnio familiar fatal, filariasis, intoxicación alimentaria por *Clostridium myonecrosis*, infección por amebas de vida libre, infección por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa, geotricosis, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, giardiasis, muermo, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal, infección por estreptococo grupo A, infección por estreptococo grupo B, infección por *Haemophilus influenzae*, fiebre aftosa humana, síndrome pulmonar por hantavirus, enfermedad por el virus de Heartland, infección por *Helicobacter pylori*, síndrome hemolítico-urémico, fiebre hemorrágica con síndrome renal, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, hepatitis E, herpes simple, histoplasmosis, anquilostomosis, infección por bocavirus humano, erliquiosis por *Ehrlichia ewingii* humana, anaplasmosis granulocítica humana, infección por metapneuromovirus humano, erliquiosis monocítica humana, infección por el virus del papiloma humano, infección por el virus de la parainfluenza humano, himenolepiasis, mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr, gripe, isosporiasis, enfermedad de Kawasaki, queratitis, infección por *Kingella kingae*, kuru, fiebre de Lassa, enfermedad del legionario, fiebre de Pontiac, leishmaniasis, lepra, leptospirosis, listeriosis, enfermedad de Lyme, filariasis linfática, coriomeningitis linfocítica, malaria, fiebre hemorrágica de Marburgo, sarampión, síndrome respiratorio de Oriente Medio, melioidosis, meningitis, enfermedad meningocócica, metagonimiasis, microsporidiosis, molusco contagioso, viruela símica, paperas, tifus murino, neumonía por micoplasma, micetoma, miasis, conjuntivitis neonatal, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, nocardiosis, oncocercosis, paracoccidioidomicosis, paragonimiasis, pasteurelosis, pediculosis del cuero cabelludo, pediculosis del cuerpo, ladilla, 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 sincitial respiratorio, rinosporidiosis, infección por rinovirus, infección por rickettsias, rickettsiosis exantemática, fiebre del valle del Rift, fiebre de las Montañas Rocosas, infección por rotavirus, rubéola, salmonelosis, síndrome respiratorio agudo grave, sarna, esquistosomiasis, sepsis, shigelosis, herpes zóster, viruela, esporotricosis, intoxicación alimentaria por estafilococos, estrongiloidiasis, panencefalitis esclerosante subaguda, sífilis, teniasis, tétanos, tiña de la barba, tiña del cuero cabelludo, tiña corporal, tiña inguinal, 30 tiña de la mano, tiña negra, tiña del pie, onicomicosis, pitiriasis versicolor, toxocariasis, tracoma, toxoplasmosis, triquinosis, tricomoniasis, tricuriasis, tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea, infección por *Ureaplasma urealyticum*, coccidioidomicosis aguda, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía viral, fiebre del Nilo Occidental, piedra blanca, infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla y cigomicosis.

35 La entidad química se puede administrar por vía intratumoral.

La entidad química se puede administrar de manera sistémica (que incluye entre otras por vía oral, subcutánea, intramuscular, intravenosa).

40 Los métodos también pueden incluir identificar al sujeto.

Otras formas de realización incluyen aquellas descritas en la Descripción detallada y/o en las Reivindicaciones.

Definiciones adicionales

45 Para facilitar la comprensión de la descripción indicada en la presente, varios términos adicionales se definen a continuación. Por lo general, la nomenclatura utilizada en la presente y en los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal y farmacología descritos en la presente son aquellos conocidos y comúnmente utilizados en el estado de la técnica. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente generalmente tienen el mismo significado que le otorga habitualmente un experto habitual en la materia al que pertenece esta invención.

55 A menos que se especifique lo contrario, las referencias realizadas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "uno/a" se pueden referir a uno/a o más.

A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene los suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

60 En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o una fórmula química determinada abarca todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de estos, en caso de que existan dichos isómeros. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans (o E y Z) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las

formas ópticamente activas se pueden preparar mediante la resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios allí elaborados se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. En función de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutral) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales se encuentran dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o una base libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas seredisponen en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

Como se usa en la presente, el término "NLRP3" incluye, entre otros, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, cadenas de polinucleótidos sentido y antisentido, secuencias complementarias, péptidos, polipéptidos, proteínas, moléculas de NLRP3 homólogas y/u ortólogas, isoformas, precursores, mutantes, variantes, derivados, variantes de empalme, alelos, especies diferentes y fragmentos activos de estos.

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

25 "API" se refiere a un ingrediente farmacéutico activo.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usan en la presente, se refieren a una cantidad suficiente de una entidad química (por ejemplo, un compuesto que exhibe actividad como un agente desacoplador mitocondrial o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, un compuesto, tal como niclosamida o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, un compuesto tal como un análogo de niclosamida, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico) que se administra, que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se debe tratar. El resultado incluye la reducción y/o el alivio de los signos, los síntomas o las causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en la presente requerida para proporcionar una reducción clínicamente considerable en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" adecuada en cualquier caso individual se determina con el uso de cualquier técnica adecuada, tal como un estudio de aumento de dosis.

El término "excipiente" o la expresión "excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa un material, una composición o un vehículo aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tal como un agente de relleno, un diluyente, un portador, un disolvente o un material de encapsulamiento líquidos o sólidos. Cada componente es "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para usar en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales con toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22.^a edición, Pharmaceutical Press, London, RU (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 and Ash Eds.; Gower Publishing Company: (2007); *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2.^a ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, (2009).

50 La expresión "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a la formulación de un compuesto que no genera una irritación significativa en el organismo al que se le administra y que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunos casos, las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico se obtienen haciendo reaccionar un compuesto descrito en la presente, con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluenulfónico, ácido salícílico y similares. En algunos casos, las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico se obtienen haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo ácido descrito en la presente 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 potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tal como diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)methylamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares, o mediante otros métodos determinados previamente. La sal aceptable desde el punto de vista farmacológico no está limitada específicamente siempre que pueda usarse en medicamentos. Los ejemplos de una sal que los compuestos descritos en la presente forman con una base incluyen los siguientes: sales de estos con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales de estos con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales de estos con aminoácidos básicos tales como lisina y ornitina; y sal de amonio. Las sales pueden ser sales de adición ácida, que se ejemplifican específicamente mediante sales de

adicción ácida con los siguientes: ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico; aminoácidos ácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

5 La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente con otros compuestos químicos (denominados de manera colectiva en la presente "excipientes"), tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen múltiples técnicas para administrar un compuesto en el estado de la técnica que incluyen, entre otras: administración rectal, oral, intravenosa, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

10 15 El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye, entre otros, un primate (por ejemplo, ser humano), un mono, una vaca, un cerdo, una oveja, una cabra, un caballo, un perro, un gato, un conejo, una rata o un ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan de manera indistinta en la presente con referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un ser humano.

20 25 30 Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" en el contexto de tratar una enfermedad o un trastorno, incluyen aliviar o eliminar un trastorno, una enfermedad o una afección, o uno o más de los síntomas asociados al trastorno, enfermedad o afección; o para ralentizar la progresión, la propagación o el empeoramiento de una enfermedad, trastorno o afección o de uno o más de los síntomas de estos. El "tratamiento del cáncer" se refiere a uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibición, en cierta medida, del crecimiento tumoral, que incluye, (i) ralentizar y (ii) la detención completa del crecimiento; (2) reducción de la cantidad de células tumorales; (3) mantenimiento del tamaño del tumor; (4) reducción del tamaño del tumor; (5) inhibición, que incluye (i) reducir, (ii) ralentizar o (iii) la prevención completa de la infiltración de células tumorales en órganos periféricos; (6) inhibición, que incluye (i) reducir, (ii) ralentizar o (iii) la prevención completa de metástasis; (7) mejora de la respuesta inmunitaria antitumoral, que puede dar como resultado (i) el mantenimiento del tamaño tumoral, (ii) la reducción del tamaño tumoral, (iii) la ralentización del crecimiento de un tumor, (iv) la reducción, ralentización o prevención de la invasión, y/o (8) alivio, en cierta medida, de la gravedad o cantidad de uno o más síntomas asociados al trastorno.

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

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

40 45 El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un halo independientemente seleccionado.

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

El término "alquileno" se refiere a un alquilo divalente ramificado o no ramificado (por ejemplo, -CH₂-).

50 55 El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces doble carbono-carbono. La porción alquenilo contiene la cantidad indicada de átomos de carbono. Por ejemplo, C₂₋₆ indica que el grupo puede tener de 2 a 6 (inclusive) átomos de carbono en él.

55 60 El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. La porción alquinilo contiene la cantidad indicada de átomos de carbono. Por ejemplo, C₂₋₆ indica que el grupo puede tener de 2 a 6 (inclusive) átomos de carbono en él.

65 70 El término "aromático" se refiere en general a un anillo que incluye una disposición cíclica de electrones 4n + 2 pi estabilizados mediante resonancia, en donde n es un número entero (por ejemplo, 1 o 2). Las porciones aromáticas incluyen grupos arilo y heteroarilo. La expresión "no aromático" describe cualquier porción que no se encuentra dentro de la definición de "aromático".

70 75 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos o tricíclico de 14 carbonos en donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo se puede sustituir con 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. Los ejemplos de grupos arilo también incluyen fenilo, naftilo y similares.

75 80 Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados que tienen 3 a 10 carbonos, preferentemente, 3 a 8 carbonos, y, más preferentemente, 3 a 6 carbonos, en donde el grupo cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen, entre otros, ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Como se usa en la presente, el término "cicloalquileno" se refiere a cicloalquilo divalente.

5 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, en donde dichos heteroátomos se seleccionan de 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 se pueden sustituir con 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

10 comprende un radical bicíclico o tricíclico es aromático (pero no tiene que ser un anillo que contiene un heteroátomo, por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo también incluyen piridilo, furilo o furanilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo o tienilo, quinolinilo, indolilo, tiazolilo, y similares.

15 El término "heterociclico" se refiere a un sistema de anillos no 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, en donde dichos heteroátomos se seleccionan de 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 se puede sustituir con un sustituyente. Los ejemplos de grupos heterociclico incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, y similares. El

20 término "heterocicloalquileno" se refiere a heterociclico divalente.

25 Además, los átomos que conforman los compuestos de las presentes formas de realización incluyen todas las formas isotópicas de dichos átomos. Como se usa en la presente, los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A modo ilustrativo y general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

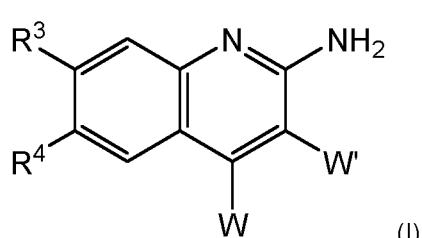
30 Los detalles de una o más formas de realización de la invención se indican en las figuras y la descripción adjuntas a continuación. Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y las figuras, y de las reivindicaciones.

35 Descripción detallada

35 Esta descripción incluye entidades químicas (por ejemplo, un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico) que modulan (por ejemplo, agonizan o parcialmente agonizan) NLRP3 y que son útiles, por ejemplo, para tratar una afección, una enfermedad o un trastorno en donde un aumento en la transducción de señal de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata (por ejemplo, una afección, una enfermedad o un trastorno asociado a una respuesta inmunitaria insuficiente) que contribuye a la patología y/o los síntomas y/o la progresión de la afección, la enfermedad o el trastorno (por ejemplo, cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

40 COMPUESTOS DE LA INVENCION

45 En un aspecto, se incluyen los compuestos de la Fórmula (I), o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico:

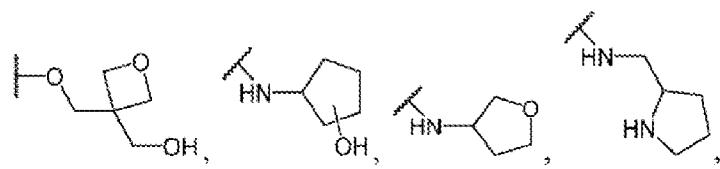


50 en donde: (generalizado de un lista de 19 compuestos)

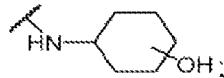
50 W' es H;

W se selecciona independientemente de: -O-CH₂CH(OH)(CH₂OH), -NH-(CH₂)₃₋₄-OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-CH(CH₃)OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-C(CH₃)₂OH, -O-(CH₂)₁₋₂-(pirazolilo), -NH-(CH₂)₁₋₂-(pirazolilo), -NH-(CH₂)₁₋₂-(pirimidinilo), -NH-(CH₂)₁₋₂-(piridazinilo), -NH-(CH₂)₁₋₂-CF₂(piridilo),

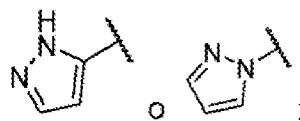
55



y



5

R³ es independientemente

10

y

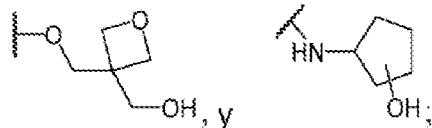
R⁴ es independientemente H o F.

En otro aspecto, los compuestos de la Fórmula (I), o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde: (generalizado de un lista de 12 compuestos)

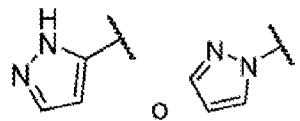
15

W es H;

W se selecciona independientemente de: -O-CH₂CH(OH)(CH₂OH), -NH-(CH₂)₃₋₄-OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-CH(CH₃)OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-C(CH₃)₂OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-(pirazolilo), y



20

R³ es independientemente

25

y

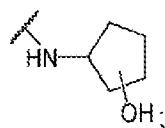
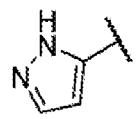
R⁴ es independientemente H o F.

En otro aspecto, los compuestos de la Fórmula (I), o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde: (generalizado de un lista corta de 7 compuestos)

W es H;

W se selecciona independientemente de: -O-CH₂CH(OH)(CH₂OH), -NH-(CH₂)₃₋₄-OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-CH(CH₃)OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-C(CH₃)₂OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-(pirazolilo) y;

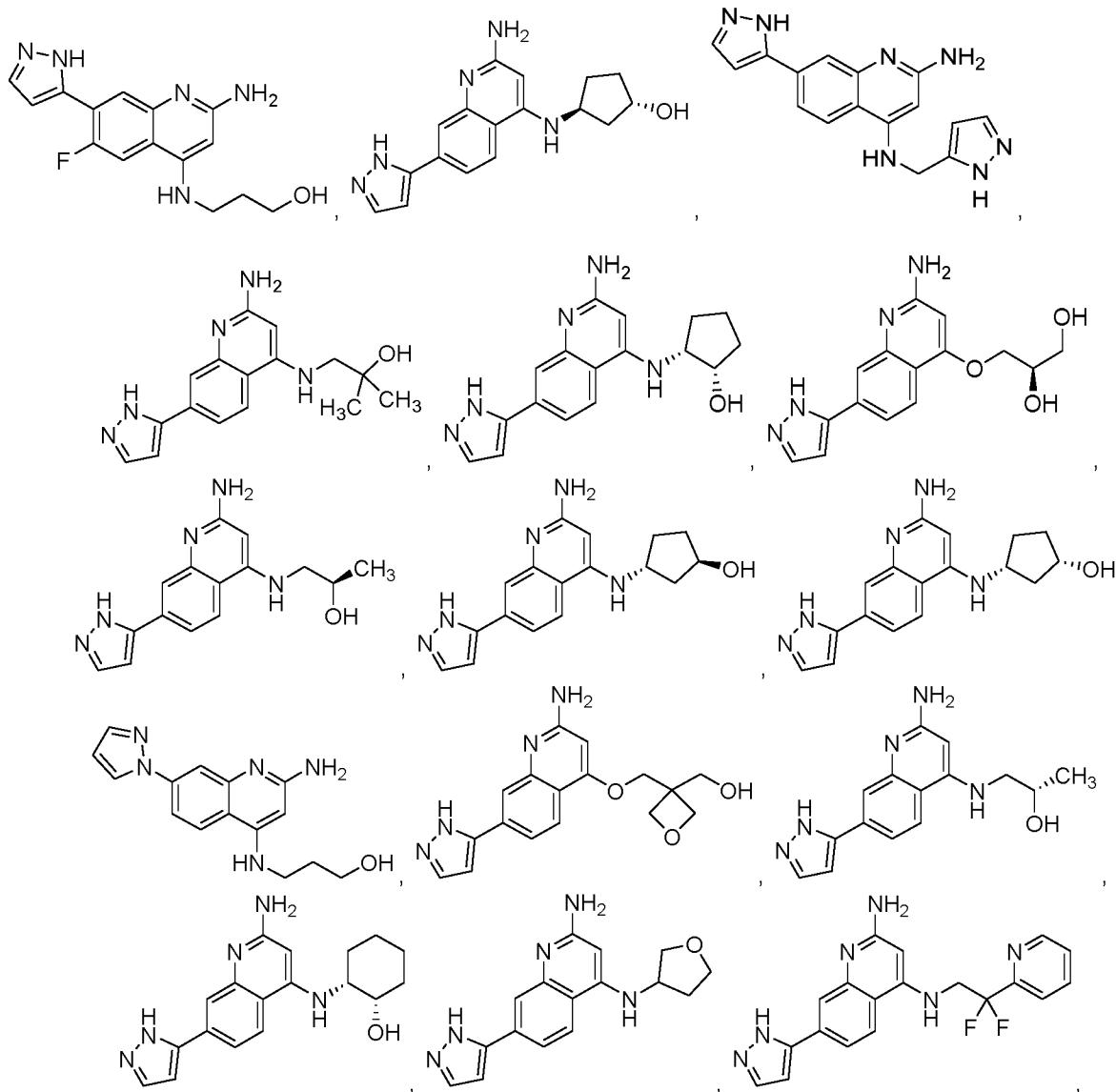
35

R³ es

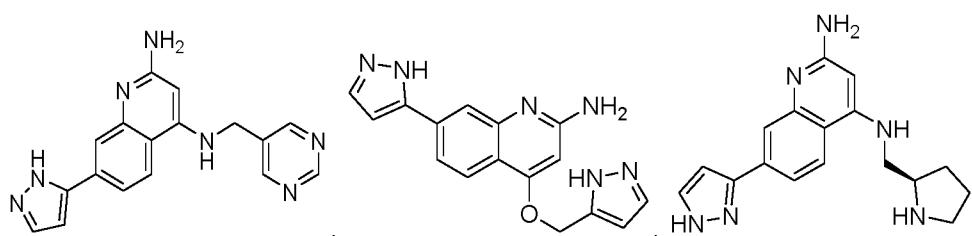
5

^y
R⁴ es independientemente H o F.

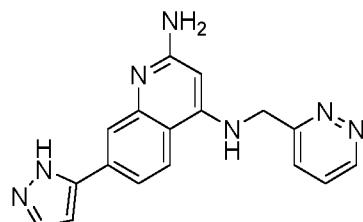
10 En otro aspecto, un compuesto se selecciona de:



15



y

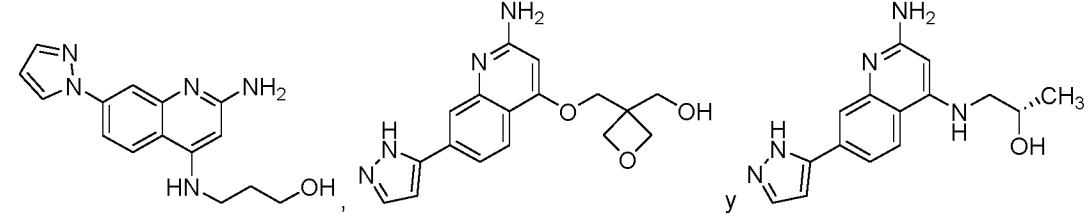
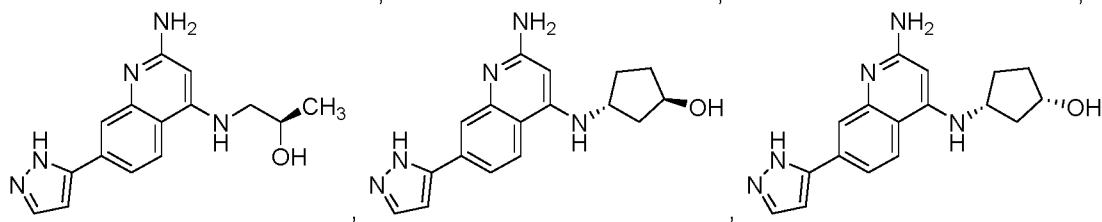
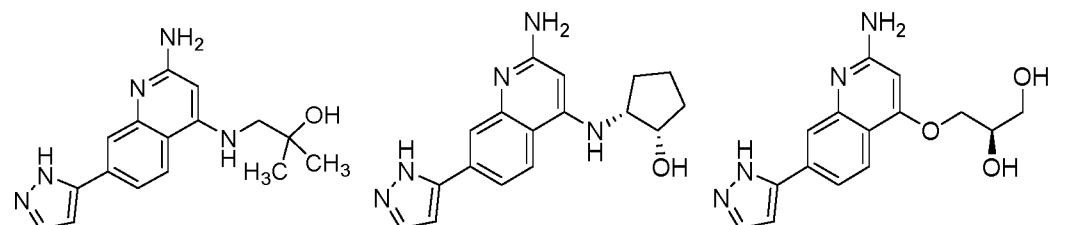
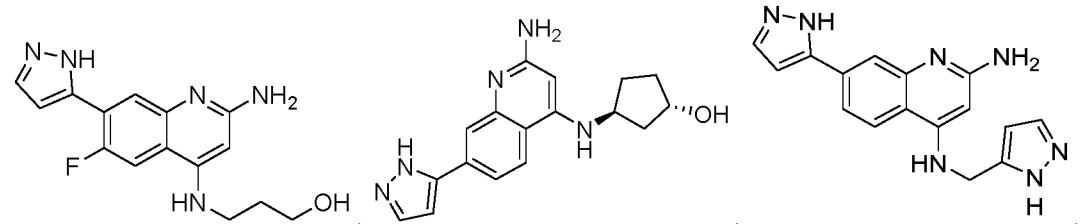


5

o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, un compuesto se selecciona de:

10

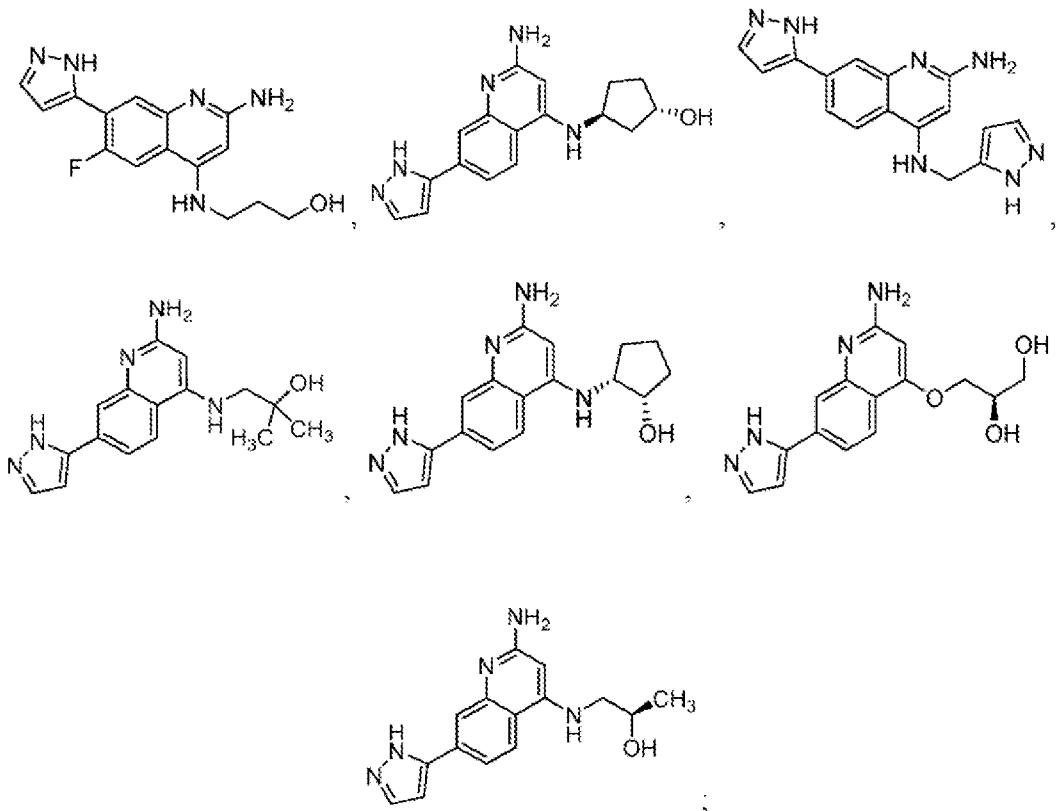


15

o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, un compuesto se selecciona de:

20



o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

5 En otro aspecto, la invención provee un compuesto seleccionado de los ejemplos o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de aquel.

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

10 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

15 Una entidad química (por ejemplo, un compuesto que modula (por ejemplo, agoniza o parcialmente agoniza) NLRP3, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de aquel) se puede administrar como una composición farmacéutica que incluye la entidad química y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se describe en la presente.

En algunas formas de realización, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la presente invención o una sal de este, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

25 Las entidades químicas pueden administrarse en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden incluir, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas autoemulsionantes de administración de fármacos (SEDDS), tales como d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, tensioactivos usados en formas de
30 dosificación farmacéutica, tales como Tweens, poloxámeros u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras, tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base
35 de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Las ciclodextrinas, tales como α -, β y γ -ciclodextrina, o los derivados

químicamente modificados, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluidas 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, también pueden usarse para mejorar la administración de compuestos descritos en la presente. Se pueden preparar formas farmacéuticas o composiciones que contienen una entidad química como se describe en la presente en el intervalo de 0,005 % a 100 % siendo el resto un excipiente no tóxico. Las 5 composiciones contempladas pueden contener 0,001 %-100 % de una entidad química proporcionada en la presente, en una forma de realización, 0,1-95 %, en otra forma de realización 75-85 %, en una forma de realización adicional 20-80 %. Los métodos reales para preparar tales formas farmacéuticas son conocidos, o serán evidentes, para un experto habitual en la materia; por ejemplo, véase Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 22^a 10 edición (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido. 2012).

10 Vías de administración y componentes de las composiciones

Las entidades químicas descritas en la presente o una composición farmacéutica de estas pueden administrarse al sujeto que lo necesita mediante cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables 15 pueden incluir, entre otras, bucal, cutánea, endocervical, endosinusal, endotraqueal, entérica, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intramenígea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, 20 intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosa, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal. Una vía de administración preferida es la parenteral (por ejemplo, intratumoral). Una vía preferida de administración es la 25 sistémica.

25 Las composiciones pueden formularse para la administración parenteral, por ejemplo, para la inyección a través de las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea, o incluso intraperitoneal. Normalmente, tales composiciones pueden prepararse como inyectables, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas; también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para usar en la preparación de soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido antes de la 30 inyección; y las preparaciones también pueden emulsionarse. El experto habitual en la materia conocerá la preparación de tales formulaciones en vista de la presente descripción.

35 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden incluir soluciones acuosas estériles o dispersiones; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de maní o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersiones. En todos los casos la forma debe ser estéril y líquida en la medida en que pueda inyectarse fácilmente. Debería ser estable en las 40 condiciones de elaboración y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos, tal como bacterias y hongos.

45 El portador también puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de estos, y aceites vegetales. La correcta fluidez se puede mantener, por ejemplo, usando un recubrimiento, tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y usando tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede obtener mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede obtener mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

50 Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación de los compuestos activos en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con diversos de los otros ingredientes mencionados anteriormente, según sea necesario, y la posterior esterilización por filtración. Por lo general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de varios ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los que se enumeraron anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas 55 de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del principio activo, más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada por filtración de aquél.

60 Las inyecciones intratumorales se analizan en, por ejemplo, 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).

65 Los excipientes aceptables desde el punto de vista farmacológico que se pueden usar en la composición rectal como un gel, una crema, un enema o un supositorio rectal, incluyen, entre otros, cualquiera o más de glicéridos de manteca de cacao, polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG (como pomadas de PEG), glicerina, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol, vaselina, lanolina anhidra, aceite de hígado de tiburón,

5 sacarínato de sodio, mentol, aceite de almendra dulce, sorbitol, benzoato de sodio, anoxid SBN, aceite esencial de vainilla, aerosol, parabenos en fenoxyetanol, metil p-oxibenzoato de sodio, propil p-oxibenzoato de sodio, dietilamina, carbómeros, Carbopol, metiloxibenzoato, macrogol cetoestearil éter, caprilocaprato de cocoílo, alcohol de isopropilo, propilenglicol, parafina líquida, goma xantana, carboxi-metabisulfito, edetato de sodio, benzoato de sodio, metabolito 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.

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

15 Los compuestos descritos en la presente o en una composición farmacéutica de estos pueden ser adecuados para la administración local en el tubo digestivo o GI a modo de administración oral (por ejemplo, formas farmacéuticas sólidas o líquidas).

20 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas farmacéuticas sólidas, la entidad química se mezcla con uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcilio y/o a) agentes de relleno o expansores, tales como almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la disolución, tales como parafina, f) 25 aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como alcohol de acetilo y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de estos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas farmacéuticas también 30 pueden comprender agentes amortiguadores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blanda y dura con recubrimiento, usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche, polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

35 Las composiciones pueden adoptar la forma de una forma farmacéutica unitaria tal como una píldora o un comprimido, y la composición puede por lo tanto contener, junto con una entidad química proporcionada en la presente, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcilio, o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similar; y un aglutinante tal como almidón, goma acacia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma farmacéutica sólida, un polvo, marume, una solución o una 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 las formas farmacéuticas 40 unitarias en las que se separan físicamente una o más entidades químicas proporcionadas en la presente o agentes activos adicionales; por ejemplo, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. También se contemplan formas farmacéuticas oral de liberación retardada o con recubrimiento entérico.

45 Otros compuestos aceptables desde el punto de vista fisiológico incluyen agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes dispersantes o conservantes que son particularmente útiles para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Diversos conservantes son conocidos e incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico.

50 Los excipientes pueden ser estériles y están por lo general exentos de materia no deseada. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, conocidas. En el caso de los distintos excipientes de una forma farmacéutica oral, tales como comprimidos y cápsulas, no se requiere la esterilidad. Normalmente es suficiente con el estándar USP/NF.

55 Las formas farmacéuticas orales sólidas pueden incluir también uno o más componentes que predisponen químicamente y/o estructuralmente la composición para la administración de la entidad química en el estómago o el tubo GI inferior; por ejemplo, el colon ascendente y/o transversal y/o distal y/o el 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.

60 Los ejemplos incluyen técnicas que actúan sobre el tubo GI superior, por ejemplo, Accordion Pill (Intec Pharma), cápsulas flotantes y materiales capaces de adherirse a las paredes mucosas.

65 Otros ejemplos incluyen técnicas que actúan sobre el tubo GI inferior. Para actuar sobre las variadas regiones del tubo intestinal, se encuentran disponibles varios recubrimientos y excipientes entéricos/sensibles a pH. Estos materiales son por lo general polímeros que están diseñados para disolverse o erosionarse en intervalos de pH específicos, seleccionados en función de la región GI de la liberación del fármaco deseado. Estos materiales

también cumplen la función de proteger a los fármacos lábiles al ácido del fluido gástrico o limitar la exposición en casos en que el principio activo genere irritación en el tubo GI superior (por ejemplo, serie de ftalato de hidroxipropilmelcelulosa, serie de Coateric (acetato ftalato de polivinilo), acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmelcelulosa, Eudragit (copolímeros de ácido metacrílico-metilmacrilato), y Marcoat).

5 Otras técnicas incluyen formas farmacéuticas que responden a la flora local en el tubo GI, cápsula de administración en el colon controlada por presión y Pulsincap.

10 Las composiciones oculares pueden incluir, entre otros, uno o más de los siguientes: viscosigenos (por ejemplo, carboximetilcelulosa, glicerina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol); estabilizantes (por ejemplo, Pluronic (copolímeros tribloque), ciclodextrinas); conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, ETDA, SofZia (ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de zinc; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (complejo oxicloro estabilizado; Allergan, Inc.)).

15 Las composiciones tópicas pueden incluir pomadas y cremas. Las pomadas son preparaciones semisólidas que por lo general son a base de vaselina u otros derivados del petróleo. Las cremas que contienen el agente activo seleccionado son por lo general un líquido viscoso o emulsiones semisólidas, a menudo aceite en agua o agua en aceite. Las bases cremosas son por lo general lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulgente y una fase acuosa. La fase oleosa, a veces denominada fase "interna", está compuesta generalmente por vaselina y un alcohol graso tal como alcohol de cetilo o estearilo; la fase acuosa excede normalmente, aunque no necesariamente, 20 la fase oleosa en volumen y contiene generalmente un humectante. El emulgente en una formulación cremosa es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico. Como sucede con otros portadores o vehículos, una base en pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

25 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden incluir uno o más de los siguientes: lípidos, vesículas multilámeras reticuladas interbícapas, micropartículas o nanopartículas a base de polí(ácido D,L-láctico-co-glicólico) [PLGA] o a base de polianhídridos biodegradables, y bicapas lipídicas con soporte de partículas nanoporosas.

Dosis

30 Las dosis pueden variar según lo que requiera el paciente, la gravedad de la afección que se trata y el compuesto particular que se usa. La dosis adecuada para una situación particular la puede determinar un experto en la técnica médica. La dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones a lo largo del día o por medio de un suministro continuo.

35 Los compuestos descritos en la presente se pueden administrar 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 0,5 mg/kg).

Regímenes

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

55 El período de administración de un compuesto descrito en la presente es 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, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, 53 semanas, 54 semanas, 55 semanas, 56 semanas, 57 semanas, 58 semanas, 59 semanas, 60 semanas, 61 semanas, 62 semanas, 63 semanas, 64 semanas, 65 semanas, 66 semanas, 67 semanas, 68 semanas, 69 semanas, 70 semanas, 71 semanas, 72 semanas, 73 semanas, 74 semanas, 75 semanas, 76 semanas, 77 semanas, 78 semanas, 79 semanas, 80 semanas, 81 semanas, 82 semanas, 83 semanas, 84 semanas, 85 semanas, 86 semanas, 87 semanas, 88 semanas, 89 semanas, 90 semanas, 91 semanas, 92 semanas, 93 semanas, 94 semanas, 95 semanas, 96 semanas, 97 semanas, 98 semanas, 99 semanas, 100 semanas, 101 semanas, 102 semanas, 103 semanas, 104 semanas, 105 semanas, 106 semanas, 107 semanas, 108 semanas, 109 semanas, 110 semanas, 111 semanas, 112 semanas, 113 semanas, 114 semanas, 115 semanas, 116 semanas, 117 semanas, 118 semanas, 119 semanas, 120 semanas, 121 semanas, 122 semanas, 123 semanas, 124 semanas, 125 semanas, 126 semanas, 127 semanas, 128 semanas, 129 semanas, 130 semanas, 131 semanas, 132 semanas, 133 semanas, 134 semanas, 135 semanas, 136 semanas, 137 semanas, 138 semanas, 139 semanas, 140 semanas, 141 semanas, 142 semanas, 143 semanas, 144 semanas, 145 semanas, 146 semanas, 147 semanas, 148 semanas, 149 semanas, 150 semanas, 151 semanas, 152 semanas, 153 semanas, 154 semanas, 155 semanas, 156 semanas, 157 semanas, 158 semanas, 159 semanas, 160 semanas, 161 semanas, 162 semanas, 163 semanas, 164 semanas, 165 semanas, 166 semanas, 167 semanas, 168 semanas, 169 semanas, 170 semanas, 171 semanas, 172 semanas, 173 semanas, 174 semanas, 175 semanas, 176 semanas, 177 semanas, 178 semanas, 179 semanas, 180 semanas, 181 semanas, 182 semanas, 183 semanas, 184 semanas, 185 semanas, 186 semanas, 187 semanas, 188 semanas, 189 semanas, 190 semanas, 191 semanas, 192 semanas, 193 semanas, 194 semanas, 195 semanas, 196 semanas, 197 semanas, 198 semanas, 199 semanas, 200 semanas, 201 semanas, 202 semanas, 203 semanas, 204 semanas, 205 semanas, 206 semanas, 207 semanas, 208 semanas, 209 semanas, 210 semanas, 211 semanas, 212 semanas, 213 semanas, 214 semanas, 215 semanas, 216 semanas, 217 semanas, 218 semanas, 219 semanas, 220 semanas, 221 semanas, 222 semanas, 223 semanas, 224 semanas, 225 semanas, 226 semanas, 227 semanas, 228 semanas, 229 semanas, 230 semanas, 231 semanas, 232 semanas, 233 semanas, 234 semanas, 235 semanas, 236 semanas, 237 semanas, 238 semanas, 239 semanas, 240 semanas, 241 semanas, 242 semanas, 243 semanas, 244 semanas, 245 semanas, 246 semanas, 247 semanas, 248 semanas, 249 semanas, 250 semanas, 251 semanas, 252 semanas, 253 semanas, 254 semanas, 255 semanas, 256 semanas, 257 semanas, 258 semanas, 259 semanas, 260 semanas, 261 semanas, 262 semanas, 263 semanas, 264 semanas, 265 semanas, 266 semanas, 267 semanas, 268 semanas, 269 semanas, 270 semanas, 271 semanas, 272 semanas, 273 semanas, 274 semanas, 275 semanas, 276 semanas, 277 semanas, 278 semanas, 279 semanas, 280 semanas, 281 semanas, 282 semanas, 283 semanas, 284 semanas, 285 semanas, 286 semanas, 287 semanas, 288 semanas, 289 semanas, 290 semanas, 291 semanas, 292 semanas, 293 semanas, 294 semanas, 295 semanas, 296 semanas, 297 semanas, 298 semanas, 299 semanas, 300 semanas, 301 semanas, 302 semanas, 303 semanas, 304 semanas, 305 semanas, 306 semanas, 307 semanas, 308 semanas, 309 semanas, 310 semanas, 311 semanas, 312 semanas, 313 semanas, 314 semanas, 315 semanas, 316 semanas, 317 semanas, 318 semanas, 319 semanas, 320 semanas, 321 semanas, 322 semanas, 323 semanas, 324 semanas, 325 semanas, 326 semanas, 327 semanas, 328 semanas, 329 semanas, 330 semanas, 331 semanas, 332 semanas, 333 semanas, 334 semanas, 335 semanas, 336 semanas, 337 semanas, 338 semanas, 339 semanas, 340 semanas, 341 semanas, 342 semanas, 343 semanas, 344 semanas, 345 semanas, 346 semanas, 347 semanas, 348 semanas, 349 semanas, 350 semanas, 351 semanas, 352 semanas, 353 semanas, 354 semanas, 355 semanas, 356 semanas, 357 semanas, 358 semanas, 359 semanas, 360 semanas, 361 semanas, 362 semanas, 363 semanas, 364 semanas, 365 semanas, 366 semanas, 367 semanas, 368 semanas, 369 semanas, 370 semanas, 371 semanas, 372 semanas, 373 semanas, 374 semanas, 375 semanas, 376 semanas, 377 semanas, 378 semanas, 379 semanas, 380 semanas, 381 semanas, 382 semanas, 383 semanas, 384 semanas, 385 semanas, 386 semanas, 387 semanas, 388 semanas, 389 semanas, 390 semanas, 391 semanas, 392 semanas, 393 semanas, 394 semanas, 395 semanas, 396 semanas, 397 semanas, 398 semanas, 399 semanas, 400 semanas, 401 semanas, 402 semanas, 403 semanas, 404 semanas, 405 semanas, 406 semanas, 407 semanas, 408 semanas, 409 semanas, 410 semanas, 411 semanas, 412 semanas, 413 semanas, 414 semanas, 415 semanas, 416 semanas, 417 semanas, 418 semanas, 419 semanas, 420 semanas, 421 semanas, 422 semanas, 423 semanas, 424 semanas, 425 semanas, 426 semanas, 427 semanas, 428 semanas, 429 semanas, 430 semanas, 431 semanas, 432 semanas, 433 semanas, 434 semanas, 435 semanas, 436 semanas, 437 semanas, 438 semanas, 439 semanas, 440 semanas, 441 semanas, 442 semanas, 443 semanas, 444 semanas, 445 semanas, 446 semanas, 447 semanas, 448 semanas, 449 semanas, 450 semanas, 451 semanas, 452 semanas, 453 semanas, 454 semanas, 455 semanas, 456 semanas, 457 semanas, 458 semanas, 459 semanas, 460 semanas, 461 semanas, 462 semanas, 463 semanas, 464 semanas, 465 semanas, 466 semanas, 467 semanas, 468 semanas, 469 semanas, 470 semanas, 471 semanas, 472 semanas, 473 semanas, 474 semanas, 475 semanas, 476 semanas, 477 semanas, 478 semanas, 479 semanas, 480 semanas, 481 semanas, 482 semanas, 483 semanas, 484 semanas, 485 semanas, 486 semanas, 487 semanas, 488 semanas, 489 semanas, 490 semanas, 491 semanas, 492 semanas, 493 semanas, 494 semanas, 495 semanas, 496 semanas, 497 semanas, 498 semanas, 499 semanas, 500 semanas, 501 semanas, 502 semanas, 503 semanas, 504 semanas, 505 semanas, 506 semanas, 507 semanas, 508 semanas, 509 semanas, 510 semanas, 511 semanas, 512 semanas, 513 semanas, 514 semanas, 515 semanas, 516 semanas, 517 semanas, 518 semanas, 519 semanas, 520 semanas, 521 semanas, 522 semanas, 523 semanas, 524 semanas, 525 semanas, 526 semanas, 527 semanas, 528 semanas, 529 semanas, 530 semanas, 531 semanas, 532 semanas, 533 semanas, 534 semanas, 535 semanas, 536 semanas, 537 semanas, 538 semanas, 539 semanas, 540 semanas, 541 semanas, 542 semanas, 543 semanas, 544 semanas, 545 semanas, 546 semanas, 547 semanas, 548 semanas, 549 semanas, 550 semanas, 551 semanas, 552 semanas, 553 semanas, 554 semanas, 555 semanas, 556 semanas, 557 semanas, 558 semanas, 559 semanas, 560 semanas, 561 semanas, 562 semanas, 563 semanas, 564 semanas, 565 semanas, 566 semanas, 567 semanas, 568 semanas, 569 semanas, 570 semanas, 571 semanas, 572 semanas, 573 semanas, 574 semanas, 575 semanas, 576 semanas, 577 semanas, 578 semanas, 579 semanas, 580 semanas, 581 semanas, 582 semanas, 583 semanas, 584 semanas, 585 semanas, 586 semanas, 587 semanas, 588 semanas, 589 semanas, 590 semanas, 591 semanas, 592 semanas, 593 semanas, 594 semanas, 595 semanas, 596 semanas, 597 semanas, 598 semanas, 599 semanas, 600 semanas, 601 semanas, 602 semanas, 603 semanas, 604 semanas, 605 semanas, 606 semanas, 607 semanas, 608 semanas, 609 semanas, 610 semanas, 611 semanas, 612 semanas, 613 semanas, 614 semanas, 615 semanas, 616 semanas, 617 semanas, 618 semanas, 619 semanas, 620 semanas, 621 semanas, 622 semanas, 623 semanas, 624 semanas, 625 semanas, 626 semanas, 627 semanas, 628 semanas, 629 semanas, 630 semanas, 631 semanas, 632 semanas, 633 semanas, 634 semanas, 635 semanas, 636 semanas, 637 semanas, 638 semanas, 639 semanas, 640 semanas, 641 semanas, 642 semanas, 643 semanas, 644 semanas, 645 semanas, 646 semanas, 647 semanas, 648 semanas, 649 semanas, 650 semanas, 651 semanas, 652 semanas, 653 semanas, 654 semanas, 655 semanas, 656 semanas, 657 semanas, 658 semanas, 659 semanas, 660 semanas, 661 semanas, 662 semanas, 663 semanas, 664 semanas, 665 semanas, 666 semanas, 667 semanas, 668 semanas, 669 semanas, 670 semanas, 671 semanas, 672 semanas, 673 semanas, 674 semanas, 675 semanas, 676 semanas, 677 semanas, 678 semanas, 679 semanas, 680 semanas, 681 semanas, 682 semanas, 683 semanas, 684 semanas, 685 semanas, 686 semanas, 687 semanas, 688 semanas, 689 semanas, 690 semanas, 691 semanas, 692 semanas, 693 semanas, 694 semanas, 695 semanas, 696 semanas, 697 semanas, 698 semanas, 699 semanas, 700 semanas, 701 semanas, 702 semanas, 703 semanas, 704 semanas, 705 semanas, 706 semanas, 707 semanas, 708 semanas, 709 semanas, 710 semanas, 711 semanas, 712 semanas, 713 semanas, 714 semanas, 715 semanas, 716 semanas, 717 semanas, 718 semanas, 719 semanas, 720 semanas, 721 semanas, 722 semanas, 723 semanas, 724 semanas, 725 semanas, 726 semanas, 727 semanas, 728 semanas, 729 semanas, 730 semanas, 731 semanas, 732 semanas, 733 semanas, 734 semanas, 735 semanas, 736 semanas, 737 semanas, 738 semanas, 739 semanas, 740 semanas, 741 semanas, 742 semanas, 743 semanas, 744 semanas, 745 semanas, 746 semanas, 747 semanas, 748 semanas, 749 semanas, 750 semanas, 751 semanas, 752 semanas, 753 semanas, 754 semanas, 755 semanas, 756 semanas, 757 semanas, 758 semanas, 759 semanas, 760 semanas, 761 semanas, 762 semanas, 763 semanas, 764 semanas, 765 semanas, 766 semanas, 767 semanas, 768 semanas, 769 semanas, 770 semanas, 771 semanas, 772 semanas, 773 semanas, 774 semanas, 775 semanas, 776 semanas, 777 semanas, 778 semanas, 779 semanas, 770 semanas, 771 semanas, 772 semanas, 773 semanas, 774 semanas, 775 semanas, 776 semanas, 777 semanas, 778 semanas, 779 semanas, 780 semanas, 781 semanas, 782 semanas, 783 semanas, 784 semanas, 785 semanas, 786 semanas, 787 semanas, 788 semanas, 789 semanas, 790 semanas, 791 semanas, 792 semanas, 793 semanas, 794 semanas, 795 semanas, 796 semanas, 797 semanas, 798 semanas, 799 semanas, 800 semanas, 801 semanas, 802 semanas, 803 semanas, 804 semanas, 805 semanas, 806 semanas, 807 semanas, 808 semanas, 809 semanas, 810 semanas, 811 semanas, 812 semanas, 813 semanas, 814 semanas, 815 semanas, 816 semanas, 817 semanas, 818 semanas, 819 semanas, 820 semanas, 821 semanas, 822 semanas, 823 semanas, 824 semanas, 825 semanas, 826 semanas, 827 semanas, 828 semanas, 829 semanas, 830 semanas, 831 semanas, 832 semanas, 833 semanas, 834 semanas, 835 semanas, 836 semanas, 837 semanas, 838 semanas, 839 semanas, 840 semanas, 841 semanas, 842 semanas, 843 semanas, 844 semanas, 845 semanas, 846 semanas, 847 semanas, 848 semanas, 849 semanas, 850 semanas, 851 semanas, 852 semanas, 853 semanas, 854 semanas, 855 semanas, 856 semanas, 857 semanas, 858 semanas, 859 semanas, 860 semanas, 861 semanas, 862 semanas, 863 semanas, 864 semanas, 865 semanas, 866 semanas, 867 semanas, 868 semanas, 869 semanas, 870 semanas, 871 semanas, 872 semanas, 873 semanas, 874 semanas, 875 semanas, 876 semanas, 877 semanas, 878 semanas, 879 semanas, 880 semanas, 881 semanas, 882 semanas, 883 semanas, 884 semanas, 885 semanas, 886 semanas, 887 semanas, 888 semanas, 889 semanas, 880 semanas, 881 semanas, 882 semanas, 883 semanas, 884 semanas, 885 semanas, 886 semanas, 887 semanas, 888 semanas, 889 semanas, 890 semanas, 891 semanas, 892 semanas, 893 semanas, 894 semanas, 895 semanas, 896 semanas, 897 semanas, 898 semanas, 899 semanas, 900 semanas, 901 semanas, 902 semanas, 903 semanas, 904 semanas, 905 semanas, 906 semanas, 907 semanas, 908 semanas, 909 semanas, 910 semanas, 911 semanas, 912 semanas, 913 semanas, 914 semanas, 915 semanas, 916 semanas, 917 semanas, 918 semanas, 919 semanas, 920 semanas, 921 semanas, 922 semanas, 923 semanas, 924 semanas, 925 semanas, 926 semanas, 927 semanas, 928 semanas, 929 semanas, 930 semanas, 931 semanas, 932 semanas, 933 semanas, 934 semanas, 935 semanas, 936 semanas, 937 semanas, 938 semanas, 939 semanas, 940 semanas, 941 semanas, 942 semanas, 943 semanas, 944 semanas, 945 semanas, 946 semanas, 947 semanas, 948 semanas, 949 semanas, 950 semanas, 951 semanas, 952 semanas, 953 semanas, 954 semanas, 955 semanas, 956 semanas, 957 semanas, 958 semanas, 959 semanas, 960 semanas, 961 semanas, 962 semanas, 963 semanas, 964 semanas, 965 semanas, 966 semanas, 967 semanas, 968 semanas, 969 semanas, 970 semanas, 971 semanas, 972 semanas, 973 semanas, 974 semanas, 975 semanas, 976 semanas, 977 semanas, 978 semanas, 979 semanas, 980 semanas, 981 semanas, 982 semanas, 983 semanas, 984 semanas, 985 semanas, 986 semanas, 987 semanas, 988 semanas, 989 semanas, 980 semanas, 981 semanas, 982 semanas, 983 semanas, 984 semanas, 985 semanas, 986 semanas, 987 semanas, 988 semanas, 989 semanas, 990 semanas, 991 semanas, 992 semanas, 993 semanas, 994 semanas, 995 semanas, 996 semanas, 997 semanas, 998 semanas, 999 semanas, 1000 semanas, 1001 semanas, 1002 semanas, 1003 semanas, 1004 semanas, 1005 semanas, 1006 semanas, 1007 semanas, 1008 semanas, 1009 semanas, 1010 semanas, 1011 semanas, 1012 semanas, 1013 semanas, 1014 semanas, 1015 semanas, 1016 semanas, 1017 semanas, 1018 semanas, 1019 semanas, 1020 semanas, 1021 semanas, 1022 semanas, 1023 semanas, 1024 semanas, 1025 semanas, 1026 semanas, 1027 semanas, 1028 semanas, 1029 semanas, 1030 semanas, 1031 semanas, 1032 semanas, 1033 semanas, 1034 semanas, 1035 semanas, 1036 semanas, 1037 semanas, 1038 semanas, 1039 semanas, 1040 semanas, 1041 semanas, 1042 semanas, 1043 semanas, 1044 semanas, 1045 semanas, 1046 semanas, 1047 semanas, 1048 semanas, 1049 semanas, 1050 semanas, 1051 semanas, 1052 semanas, 1053 semanas, 1054 semanas, 1055 semanas, 1056 semanas, 1057 semanas, 1058 semanas, 1059 semanas, 1060 semanas, 1061 semanas, 1062 semanas, 1063 semanas, 1064 semanas, 1065 semanas, 1066 semanas, 1067 semanas, 1068 semanas, 1069 semanas, 1070 semanas, 1071 semanas, 1072 semanas, 1073 semanas, 1074 semanas, 1075 semanas, 1076 semanas, 1077 semanas, 1078 semanas, 1079 semanas, 1080 semanas, 1081 semanas, 1082 semanas, 1083 semanas, 1084 semanas, 1085 semanas, 1086 semanas, 1087 semanas, 1088 semanas, 1089 semanas, 1090 semanas, 1091 semanas, 1092 semanas, 1093 semanas, 1094 semanas, 1095 semanas, 1096 semanas, 1097 semanas, 1098 semanas, 1099 semanas, 1100 semanas, 1101 semanas, 1102 semanas, 1103 semanas, 1104 semanas, 1105 semanas, 1106 semanas, 1107 semanas, 1108 semanas, 1109 semanas, 1110 semanas, 1111 semanas, 1112 semanas, 1113 semanas, 1114 semanas, 1115 semanas, 1116 semanas, 1117 semanas, 1118 semanas, 1119 semanas, 1120 semanas, 1121 semanas, 1122 semanas, 1123 semanas, 1124 semanas, 1125 semanas, 1126 semanas, 1127 semanas, 1128 semanas, 1129 semanas, 1130 semanas, 1131 semanas, 1132 semanas, 1133 semanas, 1134 semanas, 1135 semanas, 1136 semanas, 1137 semanas, 1138 semanas, 1139 semanas, 1140 semanas, 1141 semanas, 1142 semanas, 1143 semanas, 1144 semanas, 1145 semanas, 1146 semanas, 1147 semanas, 1148 semanas, 1149 semanas, 1150 semanas, 1151 semanas, 1152 semanas, 1153 semanas, 1154 semanas, 1155 semanas, 1156 semanas, 1157 semanas, 1158 semanas, 1159 semanas, 1160 semanas, 1161 semanas, 1162 semanas, 1163 semanas, 1164 semanas, 1165 semanas, 1166 semanas, 1167 semanas, 1168 semanas, 1169 semanas, 1170 semanas, 1171 semanas, 1172 semanas, 1173 semanas, 1174 semanas, 1175 semanas, 1176 semanas, 1177 semanas, 1178 semanas, 1179 semanas, 1180 semanas, 1181 semanas, 1182 semanas, 1183 semanas, 1184 semanas, 1185 semanas, 1186 semanas, 1187 semanas, 1188 semanas, 1189 semanas, 1190 semanas, 1191 semanas, 1192 semanas, 1193 semanas, 1194 semanas, 1195 semanas, 1196 semanas, 1197 semanas, 1198 semanas, 1199 semanas, 1200 semanas, 1201 semanas, 1202 semanas, 1203 semanas, 1204 semanas, 1205 semanas, 1206 semanas, 1207 semanas, 1208 semanas, 1209 semanas, 1210 semanas, 1211 semanas, 1212 semanas, 1213 semanas, 1214 semanas, 1215 semanas, 1216 semanas, 1217 semanas, 1218 semanas, 1219 semanas, 1210 semanas, 1211 semanas, 1212 semanas, 1213 semanas, 1214 semanas, 1215 semanas, 1216 semanas, 1217 semanas, 1218 semanas, 1219 semanas, 1220 semanas, 1221 semanas, 1222 semanas, 1223 semanas, 1224 semanas, 1225 semanas, 1226 semanas, 1227 semanas, 1228 semanas, 1229 semanas, 1220 semanas, 1221 semanas, 1222 semanas, 1223 semanas, 1224 semanas, 1225 semanas, 1226 semanas, 1227 semanas, 1228 semanas, 1229 semanas, 1230 semanas, 1231 semanas, 1232 semanas, 1233 semanas, 1234 semanas, 1235 semanas, 1236 semanas, 1237 semanas, 1238 semanas, 1239 semanas, 1230 semanas, 1231 semanas, 1232 semanas, 1233 semanas, 1234 semanas, 1235 semanas, 1236 semanas, 1237 semanas, 1238 semanas, 1239 semanas, 1240 semanas, 1241 semanas, 1242 semanas, 1243 semanas, 1244 semanas, 1245 semanas, 1246 semanas, 1247 semanas, 1248 semanas, 1249 semanas, 1240 semanas, 1241 semanas, 1242 semanas, 1243 semanas, 1244 semanas, 1245 semanas, 1246 semanas, 1247 semanas, 1248 semanas, 1249 semanas, 1250 semanas, 1251 semanas, 1252 semanas, 1253 semanas, 1254 semanas, 1255 semanas, 1256 semanas, 1257 semanas, 1258 semanas, 1259 semanas, 1250 semanas, 1251 semanas, 1252 semanas, 1253 semanas, 1254 semanas, 1255 semanas, 1256 semanas, 1257 semanas, 1258 semanas, 1259 semanas, 1260 semanas, 1261 semanas, 1262 semanas, 1263 semanas, 1264 semanas, 1265 semanas, 1266 semanas, 1267 semanas, 1268 semanas, 1269 semanas, 1260 semanas, 1261 semanas, 1262 semanas, 1263 semanas, 1264 semanas, 1265 semanas, 1266 semanas, 1267 semanas, 1268 semanas, 1269 semanas, 1270 semanas, 1271 semanas, 1272 semanas, 1273 semanas, 1274 semanas, 1275 semanas, 1276 semanas, 1277 semanas, 1278 semanas, 1279 semanas, 1270 semanas, 1271 semanas, 1272 semanas, 1273 semanas, 1274 semanas, 1275 semanas, 1276 semanas, 1277 semanas, 1278 semanas, 1279 semanas, 1280 semanas, 1281 semanas, 1282 semanas, 1283 semanas, 1284 semanas, 1285 semanas, 1286 semanas, 1287 semanas, 1288 semanas, 1289 semanas, 1280 semanas, 1281 semanas, 1282 semanas, 1283 semanas, 1284 semanas, 1285 semanas, 1286 semanas, 1287 semanas, 1288 semanas, 1289 semanas, 1290 semanas, 1291 semanas, 1292 semanas, 1293 semanas, 1294 semanas, 1295 semanas, 1296 semanas, 1297 semanas, 1298 semanas, 1299 semanas, 1290 semanas, 1291 semanas, 1292 semanas, 1293 semanas, 1294 semanas, 1295 semanas, 1296 semanas, 1297 semanas, 1298 semanas, 1299 semanas, 1300 semanas, 1301 semanas, 1302 semanas, 1303 semanas, 1304 semanas, 1305 semanas, 1306 semanas, 1307 semanas, 1308 semanas, 1309 semanas, 1300 semanas, 1301 semanas, 1302 semanas, 1303 semanas, 1304 semanas, 1305 semanas, 1306 semanas, 1307 semanas, 1308 semanas, 1309 semanas, 1310 semanas, 1311 semanas, 1312 semanas, 1313 semanas, 1314 semanas, 1315 semanas, 1316 semanas, 1317 semanas, 1318 semanas, 1319 semanas, 1310 semanas, 1311 semanas, 1312 semanas, 1313 semanas, 1314 semanas, 1315 semanas, 1316 semanas, 1317 semanas, 1318 semanas, 1319 semanas, 1320 semanas, 1321 semanas, 1322 semanas, 1323 semanas, 1324 semanas, 1325 semanas, 1326 semanas, 1327 semanas, 1328 semanas, 1329 semanas, 1320 semanas, 1321 semanas, 1322 semanas, 1323 semanas, 1324 semanas, 1325 semanas, 1326 semanas, 1327 semanas, 1328 semanas, 1329 semanas, 1330 semanas, 1331 semanas, 1332 semanas, 1333 semanas, 1334 semanas, 1335 semanas, 1336 semanas, 1337 semanas, 1338 semanas, 1339 semanas, 1330 semanas, 1331 semanas, 1332 semanas, 1333 semanas, 1334 semanas, 1335 semanas, 1336 semanas, 1337 semanas, 1338 semanas, 1339 semanas, 1340 semanas, 1341 semanas, 1342 semanas, 1343 semanas, 1344 semanas, 1345 semanas, 1346 semanas, 1347 semanas, 1348 semanas, 1349 semanas, 1340 semanas, 1341 semanas, 134

un compuesto terapéutico seguido de un período en donde la administración se detiene se puede repetir durante un período de tiempo determinado o indeterminado. Un período de 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 más. Un período durante el que se detiene la administración es 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 más.

10 MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Cualquier referencia a los métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía o métodos de diagnóstico *in vivo* de esta descripción deben interpretarse como referencia a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en esos métodos (GL, G-II.4.2.).

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

Indicaciones

25 El sujeto puede tener un tipo de cáncer. El mamífero puede haber sido identificado por tener un tipo de cáncer, o puede haber sido diagnosticado con un tipo de cáncer.

Los ejemplos no limitativos de cáncer incluyen leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer de apéndice, tumor teratoide/rabdoide, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer óseo, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumor bronquial, tumor carcinoide, tumor cardíaco, cáncer de cuello uterino, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasia mieloproliferativa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer de las vías biliares, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, tumor de células germinales, leucemia de tricoleucocitos, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, cáncer de hipofaringe, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia mielógena crónica, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer de faringe, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de 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.

Los ejemplos no limitativos de cáncer incluyen: cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer pancreático y cáncer de próstata.

45 Los métodos para diagnosticar que un sujeto tiene un tipo de cáncer o para identificar a un mamífero que tiene un tipo de cáncer son conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, un profesional médico (por ejemplo, un médico, asistente de médico o técnico) puede diagnosticar cáncer en un mamífero mediante la observación de uno o más síntomas de cáncer en un mamífero. Los ejemplos no limitativos de síntomas de cáncer incluyen: fatiga, bulto o área de sensación de engrosamiento por debajo de la piel, cambios en el peso, ictericia, oscurecimiento o enrojecimiento de la piel, llagas que no cicatrizan, cambios en lunares existentes, cambios en los hábitos intestinales o de vejiga, tos persistente o dificultad para respirar, dificultad para tragar, ronquera, indigestión persistente o malestar después de comer, dolor muscular o de articulaciones persistente e inexplicable, fiebre o sudoración nocturna persistente e inexplicable, y sangrado o contusiones inexplicables. Los métodos para diagnosticar que un sujeto tiene un tipo de cáncer o identificar a un sujeto que tiene un tipo de cáncer pueden incluir además la realización de una o más pruebas de diagnóstico (por ejemplo, realizar una o más pruebas de diagnóstico en una biopsia o una muestra de sangre).

60 Un sujeto puede ser un sujeto con un tipo de cáncer, un sujeto al que se le diagnosticó un tipo de cáncer, o un sujeto identificado por tener un tipo de cáncer que ha sido resistente a un tratamiento contra el cáncer administrado previamente. Las pruebas para diagnosticar que un sujeto tiene un tipo de cáncer o para identificar a un mamífero que tiene un tipo de cáncer son conocidas en el estado de la técnica.

65 Se proporcionan compuestos para usar en los métodos para tratar a un sujeto que tiene una afección, una enfermedad o un trastorno en donde un aumento en la transducción de señal de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata (por ejemplo, una afección, una enfermedad o un trastorno asociado a

una respuesta inmunitaria insuficiente) que contribuye a la patología y/o los síntomas y/o la progresión de la afección, la enfermedad o el trastorno (por ejemplo, cáncer).

5 La presente invención proporciona compuestos para usar en un método para tratar el cáncer, en donde el cáncer puede ser cualquier cáncer que no produce una respuesta del sistema inmunitario innata óptima.

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

15 La presente invención proporciona compuestos para usar en un método para tratar el cáncer. El cáncer se puede seleccionar en función de la resistencia a la inhibición del punto de control de linfocitos T, ya sea independientemente del tipo de cáncer y en función de la falta de respuesta a la terapia de inhibición del punto de control de linfocitos T anterior o en función del tipo de cáncer que es generalmente resistente a la terapia de inhibición del punto de control de linfocitos T tal como cáncer de mama con receptor hormonal positivo, cáncer rectal o de colon con microsatélites estables, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

20 La presente invención proporciona compuestos para usar en un método para tratar cáncer que comprende un agonista de NLPR3 de la presente invención para tratar tumores no inflamados con baja infiltración de linfocitos T CD8+ para mejorar la inmunogenicidad tumoral y promover las respuestas inflamatorias. Por ejemplo, la combinación se puede usar para tratar un tumor sólido en función de los resultados de una biopsia que demostró baja infiltración de linfocitos T CD8+ o baja expresión de genes producidos por linfocitos T CD8+.

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

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

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

35 Además de la inmunohistoquímica para cuantificar linfocitos T CD8+ en las muestras de biopsia, la expresión de genes producida por linfocitos T CD8+ como interferón- γ se puede medir mediante la cuantificación de ARNm usando, por ejemplo, secuenciación de nueva generación y los resultados sobre la infiltración de linfocitos T CD8+. Los umbrales para infiltración de linfocitos T CD8+ baja o alta mediante inmunohistoquímica de técnicas de 40 cuantificación de ARNm están siendo desarrollados por distintos grupos y tienen en cuenta el espectro de infiltración de linfocitos T CD8+ en los tipos de cáncer así como en tipos de cáncer específicos.

45 El sujeto puede tener una enfermedad infecciosa. El sujeto puede haber sido identificado por tener una enfermedad infecciosa, o puede haber sido diagnosticado con una enfermedad infecciosa. Por ejemplo, una enfermedad infecciosa puede ser generada por una bacteria, un virus, un hongo, un parásito o una micobacteria.

50 Los ejemplos no limitativos de enfermedades infecciosas incluyen: infección por *Acinobacter*, actinomicosis, enfermedad del sueño africana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, amebiasis, anaplasmosis, ántrax, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por astrovirus, babesiosis, infección por *Bacillus cereus*, neumonía bacteriana, vaginosis bacteriana, infección por *Bacteroides*, balantidiasis, infección por *Baylisascaris*, infección por el virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, blastomicosis, fibre hemorrágica boliviana, botulismo, fiebre hemorrágica brasilera, brucelosis, peste bubónica, infección por *Burkholderi*, úlcera de Buruli, infección por *Calicivirus*, campilobacteriosis, candidiasis, enfermedad por arañazo de gato, celulitis, mal de Chagas, chancreoide, varicela, chikunguña, clamidia, infección por *Chlamydophila pneumoniae*, cólera, cromoblastomicosis, clonorquiasis, infección de *Clostridium difficile*, coccidioidomicosis, fiebre del Colorado por garrapatas, resfriado, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, criptococcosis, criptosporidiosis, larva migrans cutánea, ciclosporiasis, cisticercosis, infección por citomegalovirus, fibre del dengue, infección por *Desmodesmus*, dientamoebiasis, difteria, difilobiotriasis, dracunculiasis, fiebre hemorrágica del Ébola, equinococcosis, erliquiosis, enterobiasis, infección por *Enterococcus*, infección por *Enterovirus*, tifus epidémico, eritema infeccioso, exantema súbito, fasciolopsiasis, fasciolosis, insomnio familiar fatal, filariasis, intoxicación alimentaria por *Clostridium myonecrosis*, infección por amebas de vida libre, infección por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa, geotricosis, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, giardiasis, muermo, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal, infección por estreptococo grupo A, infección por estreptococo grupo B, infección por *Haemophilus influenzae*, fiebre aftosa humana, síndrome pulmonar por hantavirus, enfermedad por el virus de Heartland, infección por *Helicobacter pylori*, síndrome hemolítico-urémico, fiebre hemorrágica con síndrome renal, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, hepatitis E, herpes simple,

histoplasmosis, anquilostomosis, infección por bocavirus humano, erliquiosis por *Ehrlichia ewingii* humana, anaplasmosis granulocítica humana, infección por metapneuomovirus humano, erliquiosis monocítica humana, infección por el virus del papiloma humano, infección por el virus de la parainfluenza humano, himenolepisis, 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, 5 lepra, leptospirosis, listeriosis, enfermedad de Lyme, filariasis linfática, coriomeningitis linfocítica, malaria, fiebre hemorrágica de Marburgo, sarampión, síndrome respiratorio de Oriente Medio, melioidosis, meningitis, enfermedad meningocócica, metagonimiasis, microsporidiosis, molusco contagioso, viruela símica, paperas, tifus murino, neumonía por micoplasma, micetoma, miasis, conjuntivitis neonatal, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 10 nocardiosis, oncocercosis, paracoccidioidomycosis, paragonimiasis, pasteurelosis, pediculosis del cuero cabelludo, pediculosis del cuerpo, ladilla, 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 sincitial respiratorio, rinosporidiosis, infección por rinovirus, infección 15 por rickettsias, rickettsiosis exantemática, fiebre del valle del Rift, fiebre de las Montañas Rocosas, infección por rotavirus, rubéola, salmonelosis, síndrome respiratorio agudo grave, sarna, esquistosomiasis, sepsis, shigelosis, herpes zóster, viruela, esporotricosis, intoxicación alimentaria por estafilococos, estrongiloidiasis, panencefalitis esclerosante subaguda, sífilis, teniasis, tétanos, tiña de la barba, tiña del cuero cabelludo, tiña corporal, tiña inguinal, 20 tiña de la mano, tiña negra, tiña del pie, onicomicosis, pitiriasis versicolor, toxocariasis, tracoma, toxoplasmosis, triquinosis, tricomoniasis, tricuriasis, tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea, infección por *Ureaplasma urealyticum*, coccidioidomycosis aguda, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía viral, fiebre del Nilo Occidental, piedra blanca, infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla y cigomicosis.

Los métodos de diagnóstico para diagnosticar a un sujeto que tiene una enfermedad infecciosa o identificar a un sujeto que tiene una enfermedad infecciosa son conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, un profesional 25 médico (por ejemplo, un médico, asistente de médico o técnico) puede diagnosticar una enfermedad infecciosa en un sujeto mediante la observación de uno o más síntomas de la enfermedad infecciosa en un sujeto. Los ejemplos no limitativos de síntomas de la enfermedad infecciosa incluyen: fiebre, diarrea, fatiga y dolores musculares. Los métodos para diagnosticar que un mamífero tiene una enfermedad infecciosa o identificar a un sujeto que tiene una enfermedad infecciosa pueden incluir además la realización de una o más pruebas de diagnóstico (por ejemplo, 30 realizar una o más pruebas de diagnóstico en una biopsia o una muestra de sangre). Las pruebas de diagnóstico para diagnosticar a un sujeto que tiene una enfermedad infecciosa o identificar a un sujeto que tiene una enfermedad infecciosa son conocidas en el estado de la técnica.

35 *Terapia combinada*

Esta descripción contempla los regímenes de monoterapia y los regímenes de terapia combinada.

Los métodos descritos en la presente pueden también incluir la administración de uno o más tratamientos adicionales (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o uno o más regímenes terapéuticos) en 40 combinación con la administración de los compuestos descritos en la presente.

Los métodos descritos en la presente pueden también incluir la administración de uno o más tratamientos contra el cáncer adicionales.

45 El uno o más tratamientos contra el cáncer adicionales pueden incluir, entre otros, cirugía, radioterapia, quimioterapia, tratamiento con toxinas, inmunoterapia, crioterapia, vacunas contra el cáncer (por ejemplo, vacuna contra el HPV, vacuna contra la hepatitis B, Oncophage, Provenge) y terapia génica, así como combinaciones de estos. La inmunoterapia incluye, entre otros, el tratamiento con células adoptivas, la derivación de células madre y/o células dendríticas, transfusiones de sangre, lavados, y/u otros tratamientos, que incluyen, entre otros, congelar un tumor.

50 El uno o más de los tratamientos contra el cáncer adicionales puede ser la quimioterapia, que puede incluir la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.

55 El tratamiento contra el cáncer adicional puede comprender (agente quimioterapéutico) una porción inmunomoduladora, por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunitario. El inhibidor del punto de control inmunitario actúa sobre el 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 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, que incluyen BTNL2, familia Siglec, miembros de la familia TIGIT y PVR, KIR, ILT y LIR, NKG2D y NKG2A, MICA y MICB, CD244, CD28, CD86 – CD28, CD86 – CTLA, CD80 – CD28, fosfatidilserina, TIM3, fosfatidilserina – TIM3, SIRPA–CD47, VEGF, neuropilina, CD160, CD30 y CD155 (por ejemplo, CTLA-4 o PD1 o PD-L1) y otros agentes inmunomoduladores, tales como interleucina-2 (IL-2),

indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), IL-10, factor de crecimiento transformante-β (TGFβ), CD39, CD73 adenosina-CD39-CD73, y CXCR4-CXCL12. Véase, por ejemplo, Postow, M. J. *Clin. Oncol.* 33, 1 (2015).

5 El inhibidor del punto de control inmunitario actúa sobre el receptor del punto de control inmunitario seleccionado de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 – PD-L1 y PD-1 – PD-L2.

El inhibidor del punto de control inmunitario se puede seleccionar de: nivolumab (también conocido como "OPDIVO"; denominado anteriormente 5C4, BMS-936558, MDX-1106 u ONO-4538), pembrolizumab (también conocido como "KEYTRUDA", lambrolizumab y MK-3475. Véase WO 2008/156712), PDR001 (Novartis; véase WO 2015/112900),

10 MEDI-0680 (AstraZeneca; AMP-514; véase WO 2012/145493), cemiplimab (REGN-2810) (Regeneron; véase WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; véase Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), BGB-A317 (Beigene; véanse WO 2015/35606 y US 2015/0079109), INCNSHR1210 (SHR-1210; Jiangsu Hengrui Medicine; véase WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), TSR-042 (ANB011; Tesaro Biopharmaceutical; véanse WO2014/179664), GLS-010 (WBP3055; Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; véase Si-

15 Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; véase WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; véase WO 2017/040790), MGD013 (Macrogenics); IBI308 (Innovent; véanse WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, WO2017/133540); BMS-936559 (anteriormente 12A4 o MDX-1105; véanse, por ejemplo, la patente estadounidense N.º 7.943.743 y WO 2013/173223), MPDL3280A (también conocido como RG7446, atezolizumab, y TECENTRIQ; US 8.217.149; véase, también, Herbst et al. (2013

20 J Clin Oncol 31(suppl):3000), durvalumab (IMFINZI; MEDI-4736; AstraZeneca; véase WO 2011/066389), avelumab (Pfizer; MSB-0010718C; BAVENCIO; véase WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; véase WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; véase WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; véase Zhang et al., *Cell Discov.* 7:3 (marzo 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; véase, por ejemplo, WO 2017/034916), CK-301 (Checkpoint Therapeutics; véase Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (abril 2016)); urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, Bavituximab, CC-90002, bevacizumab, MNRP1685A, ipilimumab (YERVOY; patente estadounidense N.º 6.984.720), MK-1308 (Merck), AGEN-1884 (Agenus Inc.; WO 2016/196237), y tremelimumab (anteriormente ticilimumab, CP-675,206; AstraZeneca; véanse, por ejemplo, WO 2000/037504 y Ribas, *Update Cancer Ther.* 2(3): 133-39 (2007)).

30 35 El inhibidor del punto de control inmunitario se puede seleccionar de: 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, varlilumab, BMS-986016, ipilimumab, AGEN-1884 y tremelimumab.

40 45 El inhibidor del punto de control inmunitario se puede seleccionar de: Urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, Varlilumab, CP-870893, Pembrolizumab (PD1), Nivolumab (PD1), Atezolizumab (anteriormente MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), Avelumab (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, Lirilumab, IPH2201, Emactuzumab, INCB024360, Galunisertib, Ulocuplumab, BKT140, Bavituximab, CC-90002, bevacizumab y MNRP1685A.

50 El inhibidor del punto de control inmunitario se puede seleccionar de: nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab.

55 55 60 El inhibidor del punto de control inmunitario se puede seleccionar de: nivolumab e ipilimumab.

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

70 El agente quimioterapéutico adicional puede ser un agente alquilante. Los agentes alquilantes se denominan de este modo debido a su capacidad de alquilar una gran cantidad de grupos funcionales nucleóficos en condiciones presentes en las células, que incluyen, entre otras, células cancerosas. Un agente alquilante puede incluir, entre otros, cisplatino, carboplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida y/u oxaliplatino. Los agentes alquilantes pueden tener la función de afectar la función celular mediante la formación de enlaces covalentes con grupos amino, carboxilo, sulfhidrilo y fosfato en moléculas biológicamente importantes o pueden funcionar mediante la modificación del ADN de una célula. Un agente alquilante puede ser un sintético, semisintético o derivado.

75 80 85 El agente quimioterapéutico adicional puede ser un antimetabolito. Los antimetabolitos se representan como purinas o pirimidinas, los bloques de construcción del ADN, y en general, impiden que estas sustancias se incorporen al ADN durante la fase "S" (del ciclo celular), deteniendo el desarrollo y la división normales. Los antimetabolitos pueden también afectar la síntesis de ARN. Un antimetabolito puede incluir, entre otros, azatioprina y/o mercaptoperurina. Un antimetabolito puede ser un sintético, semisintético o derivado.

El agente quimioterapéutico adicional puede ser un alcaloide y/o terpenoide vegetal. Estos alcaloides pueden derivar de plantas y la división celular en bloque, generalmente, mediante la prevención de la función microtubular. Un alcaloide y/o un terpenoide vegetal poder ser un alcaloide de la vinca, una podofilotoxina y/o un taxano. Los alcaloides de la vinca, generalmente, se fijan a sitios específicos en la tubulina, lo que inhibe el ensamblaje de la tubulina a los microtúbulos, generalmente, durante la fase M del ciclo celular. Un alcaloide de la vinca puede derivar de la vinca de Madagascar, *Catharanthus roseus* (conocida anteriormente como *Vinca rosea*), entre otras. Un alcaloide de la vinca puede incluir, entre otros, vincristina, vinblastina, vinorelbina y/o vindesina. Un taxano puede incluir, entre otros, taxol, paclitaxel y/o docetaxel. Un alcaloide o terpenoide vegetal puede ser un sintético, semisintético o derivado. Una podofilotoxina puede ser, entre otras, un etopósido y/o tenipósido. Un taxano puede ser, entre otros, docetaxel y/u ortataxel. Un tratamiento contra el cáncer puede ser una topoisomerasa. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que mantienen la topología de ADN. La inhibición de las topoisomerasas de tipo I o tipo II interfiere con la transcripción y replicación de ADN alterando el superenrollamiento adecuado de ADN. Una topoisomerasa puede ser, entre otras, un inhibidor de topoisomerasa de tipo I o un inhibidor de topoisomerasa de tipo II. Un inhibidor de topoisomerasa de tipo I puede ser, entre otros, una camptotecina. Una camptotecina puede ser, entre otras, exatecán, irinotecán, lurtotecán, topotecán, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) y/o ST 1481. Un inhibidor de topoisomerasa de tipo II puede ser, entre otros, epipodofilotoxina. Una epipodofilotoxina puede ser, entre otras, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y/o tenipósido. Una topoisomerasa puede ser un sintético, semisintético o derivado, que incluye aquellos que se encuentran en la naturaleza, tales como, entre otros, epipodofilotoxinas, sustancias naturales en la raíz del podófilo americano (*Podophyllum peltatum*).

El agente quimioterapéutico adicional puede ser un estilbenoide. Un estilbenoide puede incluir, entre otros, resveratrol, piceatanol, pinosilvina, pteroestilbeno, alfa-viniferina, ampelopsina A, ampelopsina E, diptoindonesina C, diptoindonesina F, épsilon- viniferina, flexuosol A, gnetin H, hemsleyanol D, hopeafenol, trans-diptoindonesina B, astringina, piceida y diptoindonesina A. Un estilbenoide puede ser un sintético, semisintético o derivado.

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

El agente terapéutico adicional se puede seleccionar de endostatina, angiogenina, angiostatina, quimiocina, angioarrestina, angiostatina (fragmento de plasminógeno), factores antiangiogénicos derivados del colágeno de la membrana basal (tumstatina, canstatina o arrestina), antitrombina antiangiogénica III, inhibidores de la transducción de señal, inhibidor derivado del cartílago (CDI), fragmento del complemento CD59, fragmento de fibronectina, gropa, heparinasas, fragmento de 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 metaloproteinasa (TIMP), 2-metoxiestriadiol, inhibidor de la ribonucleasa placentaria, inhibidor del activador de plasminógeno, factor plaquetario-4 (PF4), fragmento 16 kD de la prolactina, proteína relacionada con la proliferina (PRP), diversos retinoides, tetrahidrocortisol-S, trombospondina-1 (TSP-1), factor de crecimiento transformante-beta (TGF-β), vasculostatina, vasostatina (fragmento de calreticulina) y similares.

El agente quimioterapéutico adicional se puede seleccionar de abiraterona acetato, altretamina, anhidrovinblastina, auristatina, bexarotena, bicalutamida, BMS 184476, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencen sulfonamida, bleomicina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-proli-1-Lprolin-t-butilamida, caquectina, cemadotina, clorambucilo, ciclofosfamida, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincaleucoblastina, docetaxol, doxetaxol, ciclofosfamida, carboplatino, carmustina, cisplatino, criptoficina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazine (DTIC), dactinomicina, daunorubicina, decitabina, dolastatina, doxorubicina (adriamicina), etopósido, 5-fluorouracilo, finasterida, flutamida, hidroxiurea e hidroxiureataxanos, ifosfamida, liarozol, ionidamina, lomustina (CCNU), MDV3100, mecloretamina (mostazas de nitrógeno), melfalán, isetionato de mivobulina, rizoxina, sertene, estreptozocina, mitomicina, metotrexato, taxanos, nilutamida, onapristona, paclitaxel, prednimustina, procarbazina, RPR109881, fosfato de estramustina, tamoxifeno, tasonermina, taxol, tretinoína, vinblastina, vincristina, sulfato de vindesina y vinflunina.

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

El agente quimioterapéutico adicional se puede seleccionar de aquellos detallados en la patente estadounidense 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, ciclopiox, 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, estreptomicina, espectinomicina, geldanamicina, herbimicina, rifaximina, loracarbef, ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatina, meropenem, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, cefributeno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, ceftarolina fosamil, ceftriplon, teicoplanina, vancomicina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, clindamicina, lincomicina, daptomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espiramicina, aztreonam, furazolidona, nitrofurantoína, linezolid, posizolid, radezolid, torezolid, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, metilicina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, penicilina G, temocilina, ticarcilina, amoxicilina, calvulanato, ampicilina, sulfactam, piperacilina, tazobactam, ticarcilina, clavulanato, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, mafenida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina argéntica, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfonamidocrisoidina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, clofazimina, dapsona, dapreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazida, pirazinamida, rifampicina, rifabutina, rifapentina, estreptomicina, arsfenamina, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinupristina, dalopristina, tianfenicol, tigecicilina, tinidazol, trimetoprima y teixobactina).

25 El segundo agente o régimen terapéutico se puede administrar 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).

30 El segundo agente o régimen terapéutico se puede administrar al sujeto aproximadamente en el mismo momento en que entra en contacto con o se administra la entidad química. A modo de ejemplo, el segundo agente o régimen terapéutico y la entidad química se pueden proporcionar al sujeto de manera simultánea en la misma forma farmacéutica. Como otro ejemplo, el segundo agente o régimen terapéutico y la entidad química se pueden proporcionar al sujeto de manera concurrente en formas farmacéuticas separadas.

35 El segundo agente o régimen terapéutico se puede administrar 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).

40 *Selección de pacientes*

Los métodos descritos en la presente pueden incluir además la etapa de identificar un sujeto (por ejemplo, un paciente) que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, mediante una biopsia, endoscopía, u otro método convencional conocido en el estado de la técnica). La proteína NLRP3 puede cumplir la función de biomarcador para ciertos tipos de cáncer.

45 Las entidades químicas y las composiciones descritas en la presente pueden administrarse a determinadas poblaciones de pacientes resistentes al tratamiento (por ejemplo, pacientes resistentes a inhibidores del punto de control).

50 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en tratamientos. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento.

55 Un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica que lo contiene, se puede usar como un medicamento. Los compuestos de la invención se pueden usar para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer. Los compuestos de la invención se pueden usar para la elaboración de un medicamento para modular la actividad de NLRP3. La modulación puede comprender agorizar el NLRP3.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

60 Como el experto en la materia puede observar, los métodos para sintetizar los compuestos de las fórmulas de la presente serán evidentes para los expertos habituales en la materia. Por ejemplo, los compuestos descritos en la

presente pueden sintetizarse, por ejemplo, con el uso de uno o más de los métodos descritos en la presente y/o con el uso de los métodos descritos en, por ejemplo, US 2015/0056224. Las transformaciones químicas sintéticas y metodologías del grupo protector (protección y desprotección) que son útiles para la síntesis de compuestos descritos en la presente son conocidas en el estado de la técnica e incluyen, por ejemplo, las que se describen en R. 5 Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and RGM. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de estas. Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la invención son conocidos, se elaboran mediante métodos conocidos o se 10 encuentran comercializados. El experto en la materia reconocerá también que las condiciones y reactivos descritos en la presente pueden intercambiarse con equivalentes alternativos reconocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, en muchas reacciones, la trietilamina se puede intercambiar con otras bases, tales como bases no nucleófilas (por ejemplo, diisopropilamina, 1,8-diazabiciclo[4.5.0]oct-5-eno, 2,6-di-ter-butilpiridina, o tetrabutilfosfaceno).

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

20 Para ilustrar adicionalmente lo mencionado, se incluyen los siguientes esquemas de síntesis no limitativos de ejemplo. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones se encuentran en el ámbito del experto en la materia y se considera que se encuentran dentro del alcance de la invención, como se describe y se reivindica en la presente. El lector reconocerá que el experto en la materia al contar con la presente descripción y su capacidad técnica, podrá preparar y usar la invención sin ejemplos exhaustivos.

25 Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

ACN = acetonitrilo
 Ac₂O = anhídrido acético
 30 AcOH = ácido acético
 BnOH = alcohol bencílico
 CDCl₃ = cloroformo-*d*
 CD₃OD = metanol-*d*
 CH₂Cl₂ = diclorometano
 35 CH₃ReO₃ = metiltrioxorenio
 conc. = concentrado
 Cs₂CO₃ = carbonato de cesio
 Cul = yoduro de cobre(I)
 d = doblete
 40 DCM = diclorometano
 DCE = 1,2-dicloroetano
 DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo
 DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 45 DMSO = dimetilsulfóxido
 ES = ionización por electronebulización
 Et₂O = dietiléter
 EtOAc = acetato de etilo
 EtOH = etanol
 50 equiv = equivalentes
 g = gramos
 h = horas
 HCl = cloruro de hidrógeno (normalmente como una solución)
 H₂O = agua
 55 H₂O₂ = peróxido de hidrógeno
 HATU = hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido
 HCl = cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico
 HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución
 I₂ = yodo
 60 K₂CO₃ = carbonato de potasio
 K₂HPO₄ = fosfato de potasio dibásico
 KI = yoduro de potasio
 l = litro
 LC/MS = cromatografía de líquidos/espectrometría de masa
 65 LiBH₄ = borohidruro de litio
 m = multiplete

m/z = relación masa-carga
 M = molar
 m-CPBA = ácido *meta*-cloroperoxibenzoico
 5 mg = milígramo(s)
 MeOH = metanol
 MHz = megahercio
 ml = mililitro(s)
 mmol = milimol
 NaH = hidruro de sodio
 10 NaHCO₃ = hidrogenocarbonato de sodio
 Na₂CO₃ = carbonato de sodio
 NaOH = hidróxido de sodio
 Na₂SO₄ = sulfato de sodio
 15 NEt₃ y TEA = trimetilamina
 NH₄OH y NH₃H₂O = hidróxido de amonio
 NH₄HCO₃ = hidrogenocarbonato de amonio
 nm = nanómetro
 PBr₃ = tribromuro de fósforo
 20 PdCl₂(PPh₃)₂ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
 Pd(dppf)Cl₂ = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
 Pd(dppf)Cl₂DCM = complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-diclorometano
 Pd(OH)₂ = hidróxido de paladio
 PMB = *para*-metoxibencilo
 25 POCl₃ = oxicloruro de fósforo
 ppm = partes por millón
 Pt = platino
 Pt/C = platino sobre carbón
 RP = fase inversa
 s = singulete
 30 t = triplete
 T3P = anhídrido 1-propanfosfónico
 t-BuOK = terc-butóxido de potasio
 TFA = ácido trifluoroacético
 35 TLC = cromatografía de capa fina
 TsCl y TosCl = cloruro de *para*-toluensulfonilo
 °C = grados Celsius
 µm y um = micrómetro
 µmol y umol = micromol(es)

40 Procedimientos generales para compuestos de la invención:

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras bien conocidas por un experto en la materia en el campo de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el ámbito de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación.

45 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar con las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. Además, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se debe tener en cuenta que todas las condiciones de reacción propuestas, incluso la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de preparación, se eligen por ser condiciones estándares para esa reacción, que debe reconocer fácilmente un experto en la materia. El experto en la materia de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestos. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para el experto en la materia y, por ello, se deben usar métodos alternativos. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención. Otra consideración importante en la planificación de cualquier 50 vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una reseña confiable que describe las diversas alternativas para el médico experimentado es Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, 3.^a edición, Wiley and Sons, 1999).

55 Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar con referencia a los métodos ilustrados en los siguientes Esquemas. Como se muestra allí, el producto final es un compuesto que tiene la misma fórmula estructural que la

60

65

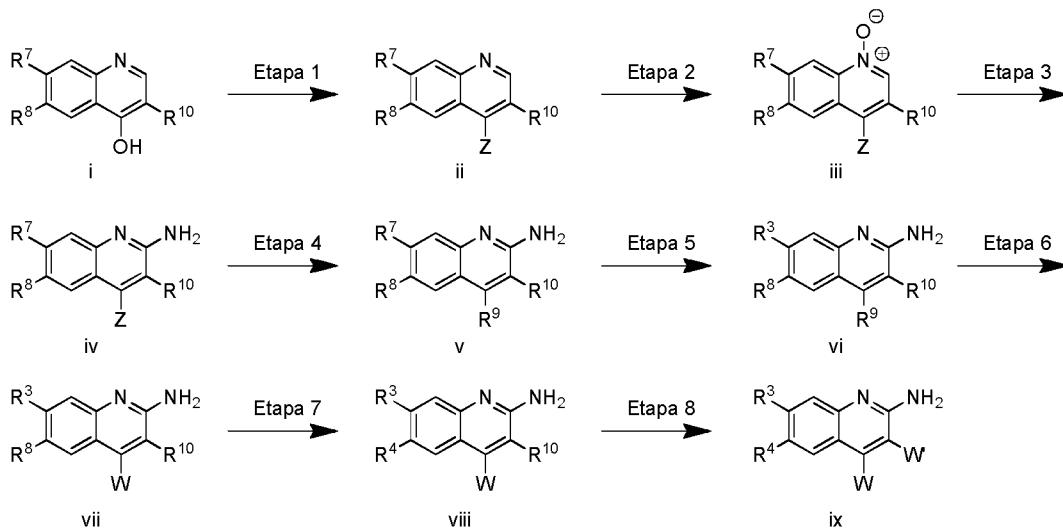
Fórmula (I). Se comprenderá que cualquier compuesto de la Fórmula (I) se puede producir por los esquemas mediante la selección adecuada de reactivos con sustitución adecuada. Un experto habitual en la materia puede seleccionar con facilidad los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida están comercializados, o los expertos habituales en la materia pueden prepararlos con facilidad.

5 Los constituyentes de los compuestos son como se definen en la presente o en cualquier parte en la memoria descriptiva.

La síntesis de los compuestos de la Fórmula (I) se puede llevar a cabo usando los métodos sintetizados en los Esquemas 1 y 2.

10

Esquema 1:



15 Etapa 1: La etapa 1 del Esquema 1 comienza con quinolinol (i) funcionalizado adecuadamente. Si se desea, los grupos R^7 , R y R^{10} pueden ser los grupos R^3 , R^4 y W' encontrados en el producto final. De manera alternativa, uno o más de estos grupos pueden ser grupos que pueden estar modificados en una etapa posterior de la síntesis, como el bromo. Este quinolinol se puede obtener en el mercado o se puede sintetizar mediante métodos conocidos para un experto en la materia. En la etapa 1, el grupo de alcohol del compuesto (i) se puede transformar en un grupo halógeno o éster sulfonato, tal como cloro, bromo o triflato. Si el grupo Z deseado es cloro, esta transformación se puede llevar a cabo tratando el compuesto (i) con un reactivo tal como cloruro de fosforilo en un disolvente tal como tolueno. De manera alternativa, si el grupo Z deseado es bromo, esta transformación se puede llevar a cabo tratando el compuesto (i) con un reactivo tal como tribromuro de fósforo en un disolvente tal como DMF. De manera alternativa, si el grupo Z deseado es triflato, esta transformación se puede llevar a cabo tratando el compuesto (i) con un reactivo tal como cloruro de trifluorometansulfonilo, un reactivo tal como 4-dimetilaminopiridina y una base tal como base de Hunig en un disolvente tal como diclorometano.

20 Etapa 2: En la etapa 2 del Esquema 1, el compuesto (ii) se transforma en N-óxido (iii) mediante tratamiento con un oxidante apropiado, tal como ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, en un disolvente tal como DCM.

25 Etapa 3: En la etapa 3 del Esquema 1, el compuesto (iii) se transforma en amina (iv) mediante tratamiento con un reactivo activador apropiado, tal como cloruro de tosilo, y una fuente de amonio, tal como cloruro de amonio y trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como DCM.

30 Etapa 4: En la etapa 4 del Esquema 1, el halógeno Z del compuesto (iv) se transforma en el grupo R^9 del compuesto (v). El grupo R^9 puede ser el grupo W deseado en el compuesto final; de manera alternativa, puede ser un grupo que se puede transformar en el grupo W en una etapa posterior de la síntesis. Un experto en la materia reconocerá que el medio para llevar a cabo la transformación depende de la naturaleza de los grupos R^9 y Z . Por ejemplo, si Z es cloro y el grupo R^9 deseado es una amina, esta transformación se puede llevar a cabo al calentar el compuesto (iv) a una temperatura adecuada, tal como 120 °C con una amina apropiada y una base tal como base de Hunig en un disolvente tal como DMSO. De manera alternativa, si Z es cloro y el grupo R^9 deseado es un éter, esta transformación se puede llevar a cabo al calentar el compuesto (iv) a una temperatura adecuada, tal como 100 °C con un alcohol apropiado y una base tal como terc-butóxido de potasio en un disolvente tal como NMP. De manera alternativa, si Z es bromo y el grupo R^9 deseado es un alquino, esta transformación se puede llevar a cabo al calentar el compuesto (iv) a una temperatura adecuada, tal como 70 °C, con un alquino apropiado, yoduro de cobre (I), una base apropiada, tal como base de Hunig, y una fuente de paladio adecuada, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), en un disolvente adecuado, tal como THF. De manera alternativa, si Z es un triflato y el grupo R^9 deseado es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, esta etapa se puede lograr tratando el

compuesto (iv) con un ácido alquilborónico o éster apropiado, un catalizador tal como el complejo $PdCl_2(dppf)$ -DCM, y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como dioxano.

5 Las etapas 5 a 8 del Esquema 1 consisten en una serie de manipulaciones de grupos funcionales opcionales para convertir los sustituyentes R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} en el intermedio (v) en los sustituyentes R^3 , R^4 , W y W' deseados en el compuesto final (ix). Un experto en la materia reconocerá que algunas o la totalidad de estas etapas pueden no ser necesarias según los grupos que se encuentran en los compuestos (v) y (ix). Un experto en la materia también reconocerá que, para algunos sustratos, estas etapas se pueden llevar a cabo en orden alternativo.

10 Etapa 5: La etapa 5 del Esquema 1 es una etapa opcional o serie de etapas para transformar el grupo R^7 en el intermedio (v) en el grupo R^3 que se encuentra en la molécula (vi). Por ejemplo, si R^7 es bromo y el grupo R^3 deseado es un grupo aromático o heteroaromático, esta transformación se puede llevar a cabo mediante la reacción del intermedio (v) con un ácido borónico o éster borónico aromático o heteroaromático opcionalmente protegido, un catalizador tal como el complejo $PdCl_2(dppf)$ -DCM, y una base tal como fosfato de tripotasio en una mezcla de disolventes tal como dioxano y agua. Si el grupo introducido contiene un grupo protector, se puede llevar a cabo otra etapa opcional para eliminar ese grupo protector en las condiciones apropiadas, si se desea. Por ejemplo, si el grupo introducido era un pirazolo con un grupo protector de tetrohidropirano, el tetrohidropirano se puede eliminar mediante reacción con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano. De manera alternativa, si R^7 es bromo y el grupo R^3 deseado es un grupo aromático o heteroaromótico, esta transformación se puede llevar a cabo mediante la reacción del intermedio (v) primero con un compuesto tal como el complejo $PdCl_2(dppf)$ -DCM bis(pinacolato)borón, un reactivo tal como acetato de potasio, y un catalizador tal como el complejo $PdCl_2(dppf)$ -DCM en un disolvente tal como dioxano, reaccionando luego el éster borónico resultante con un haluro de arilo o heteroarilo apropiado, una base tal como carbonato de sodio, y un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) en una mezcla de disolventes apropiados tal como dioxano y agua. De manera alternativa, si R^7 es bromo y el grupo R^3 deseado es un heterociclo ligado mediante un átomo de nitrógeno, esta etapa se puede llevar a cabo mediante la reacción del intermedio (v) con el heterociclo apropiado en presencia de una fuente de cobre tal como yoduro de cobre(I), una base tal como carbonato de sodio, y un ligando tal como N,N' -dimetiletan-1,2-diamina en un disolvente apropiado tal como DMSO.

15 Etapa 6: La etapa 6 del Esquema 1 es una etapa opcional o serie de etapas para transformar el grupo R^9 en intermedio (vi) en el grupo W que se encuentra en la molécula (vii). Por ejemplo, si el grupo R^9 contiene una amina protegida por Boc y el grupo W deseado contiene una amida, esta transformación se puede lograr eliminando primero el grupo Boc con una combinación adecuada de ácido y disolvente, tal como ácido clorhídrico y dioxano, y formando luego la amida deseada mediante reacción con el ácido carboxílico apropiado, un agente de acoplamiento tal como T3P y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como DMF. De manera alternativa, si el grupo R^9 contiene un grupo no saturado tal como un alquino, y el grupo W deseado está totalmente saturado, esta transformación se puede llevar a cabo mediante reacción con hidrógeno y un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón.

20 Etapa 7: La etapa 7 del Esquema 1 es una etapa opcional o serie de etapas para transformar el grupo R^8 en intermedio (vii) en el grupo R^4 que se encuentra en la molécula (viii).

25 Etapa 8: La etapa 8 del Esquema 1 es una etapa opcional o serie de etapas para transformar el grupo R^{10} en el intermedio (vii) en el grupo W que se encuentra en la molécula (ix). Por ejemplo, si el grupo R^{10} contiene un alcohol protegido con un bencil éter, y el grupo W' deseado es el alcohol correspondiente, esta transformación se puede llevar a cabo mediante reacción con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico. Si el grupo R^{10} contiene un alcohol, y el grupo W' deseado contiene una amina en la misma ubicación, esta transformación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar primero el intermedio (vii) con un reactivo tal como cloruro de tionilo en un disolvente tal como diclorometano, y haciendo reaccionar luego el cloruro resultante con una amina tal como etilamina, yoduro de sodio y una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como acetonitrilo.

30 Un experto en la materia reconocerá que una cantidad de estas etapas se pueden llevar a cabo en un orden alternativo, según los grupos deseados en la molécula final (ix). Por ejemplo, para algunas moléculas, la transformación del grupo R^7 en R^3 descrita en la Etapa 5 se puede llevar a cabo antes de la transformación del grupo Z en el grupo R^9 descrito en la Etapa 4.

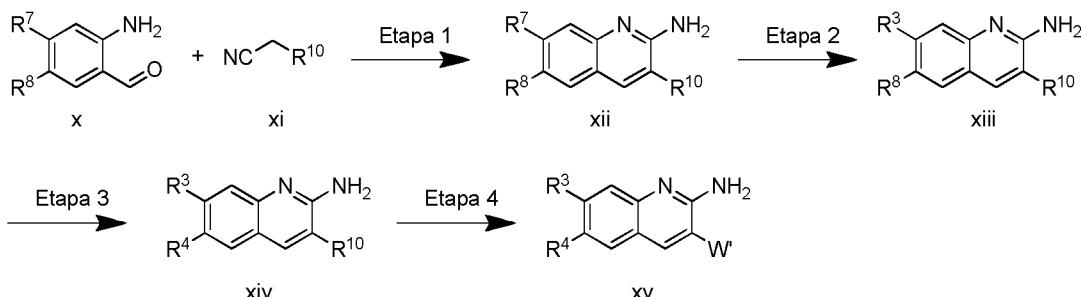
35

40

45

50

Esquema 2:



5 Como una alternativa a la vía descrita en el Esquema 1, se puede acceder a algunos compuestos de la Fórmula (I) mediante la vía descrita en el Esquema 2.

Etapa 1: La etapa 1 del Esquema 2 comienza con un amino benzaldehído (x) adecuadamente funcionalizado y un nitrilo (xi) adecuadamente funcionalizado. Si se desea, los grupos R⁷, R⁸ y R¹⁰ pueden ser los grupos R³, R⁴ y W' que se encuentran en el producto final (xii). De manera alternativa, uno o más de estos grupos pueden ser grupos que pueden estar modificados en una etapa posterior de la síntesis, como el bromo. Estos compuestos se pueden obtener en el mercado o se pueden sintetizar mediante métodos conocidos para un experto en la materia. La etapa 1 del Esquema X implica la reacción de (x) y (xi) en presencia de una combinación adecuada de base y disolvente, tal como terc-butóxido de potasio en DMSO o hidróxido de sodio en etanol, para formar aminoquinolina (xii).

10 Las etapas 2 a 4 del Esquema 2 consisten en una serie de manipulaciones de grupos funcionales opcionales para convertir los sustituyentes R⁷, R⁸ y R¹⁰ en el intermedio (xii) en los sustituyentes R³, R⁴ y W' deseados en el compuesto final (xv). Un experto en la materia reconocerá que algunas o la totalidad de estas etapas pueden no ser necesarias según los grupos que se encuentran en los compuestos (v) y (x). Un experto en la materia también

15 reconoce que, para algunos sustratos, estas etapas se pueden llevar a cabo en orden alternativo.

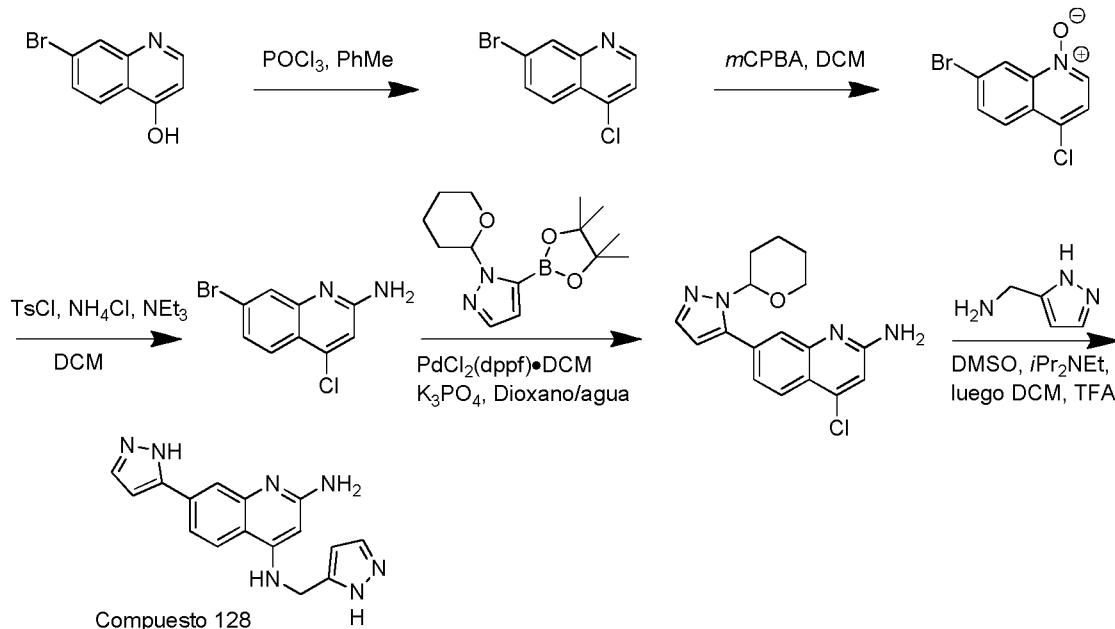
Etapa 2: La etapa 2 del Esquema 2 es una etapa opcional o serie de etapas para transformar el grupo R⁷ en el intermedio (xii) en el grupo R³ que se encuentra en la molécula (xiii). Por ejemplo, si R⁷ es bromo y el grupo R³ deseado es un grupo aromático o heteroaromático, esta transformación se puede llevar a cabo mediante la reacción del intermedio (xii) con un ácido borónico o éster borónico aromático o heteroaromático opcionalmente protegido, un catalizador tal como el complejo PdCl₂(dppf)-DCM, y una base tal como fosfato de tripotasio en una mezcla de disolventes tal como dioxano y agua. Si el grupo introducido contiene un grupo protector, se puede llevar a cabo otra etapa opcional para eliminar ese grupo protector en las condiciones apropiadas, si se desea. Por ejemplo, si el grupo introducido era un pirazolo con un grupo protector de tetrohidropirano, el tetrohidropirano se puede eliminar mediante reacción con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano.

Etapa 3: La etapa 3 del Esquema 2 es una etapa opcional o serie de etapas para transformar el grupo R₈ en el intermedio (xiii) en el grupo R⁴ que se encuentra en la molécula (xiv).

35 Etapa 4: La etapa 4 del Esquema 2 es una etapa opcional o serie de etapas para transformar el grupo R¹⁰ en el intermedio (xiv) en el grupo W' que se encuentra en la molécula (xv). Por ejemplo, si el grupo R¹⁰ contiene un alcohol protegido con un bencil éter, y el grupo W' deseado es el alcohol correspondiente, esta transformación se puede llevar a cabo mediante reacción con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico. Si el grupo R¹⁰ contiene un alcohol, y el grupo W' deseado es una amina, esta transformación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar primero el intermedio (xiv) con un reactivo tal como cloruro de tionilo en un disolvente tal como diclorometano, y haciendo reaccionar luego el cloruro resultante con una amina tal como etilamina, yoduro de sodio y una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como acetonitrilo.

45 Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano (TMS) interno o de la posición de TMS inferida por el disolvente deuterado de RMN. Las multiplicidades evidentes se informan como: singulete-s, doblete-d, triplete-t, cuarteto-q o multiplete-m. Asimismo, los picos que muestran ampliación se indican como a. Las integraciones son aproximadas. Cabe destacar que las intensidades de integración, formas de pico, desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento pueden depender de disolvente, concentración, temperatura, pH y otros factores. Además, los picos que se superponen o se intercambian con picos de agua o disolvente en el espectro de RMN pueden no proporcionar intensidades de integración confiables. En algunos casos, los espectros de RMN se obtienen usando supresión de picos de agua, que puede tener como resultado que los picos superpuestos no sean visibles o tengan una forma y/o integración alteradas.

Ejemplo II-2: Síntesis de quinolinas 4-amino sustituidas



5 Etapa 1. Preparación de 7-bromo-4-cloroquinolina

A una suspensión de 7-bromoquinolin-4-ol (2,5 g, 11,16 mmol) en tolueno (20 ml), se agregó POCl_3 (2,080 ml, 22,32 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C. Después de 1,5 horas, la reacción se enfrió, y luego se agregó hielo. La reacción se agitó vigorosamente durante aproximadamente 30 min, luego se agregó agua. La reacción se extrajo 10 dos veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, luego se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. La LC/MS mostró que quedó algo de producto en la capa acuosa inicial. La capa acuosa se agitó, y la solución acuosa saturada de NaHCO_3 se agregó cuidadosamente. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El material de la capa orgánica y el sólido filtrado se combinaron y se secaron en 15 alto vacío para obtener 7-bromo-4-cloroquinolina (2,46 g, 10,14 mmol, 91 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,80 (d, J =4,7 Hz, 1H), 8,33 (d, J =1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J =9,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J =9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J =4,8 Hz, 1H).

Etapa 2. Preparación de 7-bromo-4-cloroquinolina 1-óxido

20 A una solución de 7-bromo-4-cloroquinolina (2,0 g, 8,25 mmol) en DCM (55,0 ml), se agregó mCPBA (6,10 g, 24,74 mmol). La reacción se agitó durante la noche, luego se inactivó con solución saturada de tiosulfato de sodio. La reacción se agitó durante 0,5 horas, luego se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado. La reacción se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para obtener 7-bromo-4-cloroquinolina 1-óxido (2,16 g, 8,36 mmol, rendimiento cuantitativo). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,99 (d, J =1,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J =6,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J =9,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J =9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J =6,6 Hz, 1H).

Etapa 3. Preparación de 7-bromo-4-cloroquinolin-2-amina

30 En un matraz de fondo redondo, 7-bromo-4-cloroquinolina 1-óxido (9400 mg, 36,4 mmol) se suspendió en DCM (150 ml). Se agregó Ts-Cl (7626 mg, 40,0 mmol). La mezcla se agitó durante una hora. En un segundo matraz de fondo redondo, el cloruro de amonio (9725 mg, 182 mmol) (secado en un horno a 110 °C durante la noche) se suspendió en DCM (150 ml). Se agregó trietilamina (25,3 ml, 182 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas, luego el contenido del primer matraz de fondo redondo se agregó al segundo. 35 La reacción se agitó durante la noche, luego se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 100 ml de DCM caliente. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, y el sólido se filtró. La torta de filtro se lavó con 100 ml de DCM a -20 °C. La torta de filtro se suspendió en agua (50 ml) y se filtró. El sólido es el producto deseado 7-bromo-4-cloroquinolin-2-amina. El filtrado de DCM se evaporó, se suspendió en agua (100 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con 100 ml de DCM a -20 °C para obtener producto adicional. Los sólidos combinados se secaron en 40 alto vacío para obtener 7-bromo-4-cloroquinolin-2-amina (6,52 g, 69,6 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, J =8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J =1,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J =8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (s, 2H).

Etapa 4. Preparación de 4-cloro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina

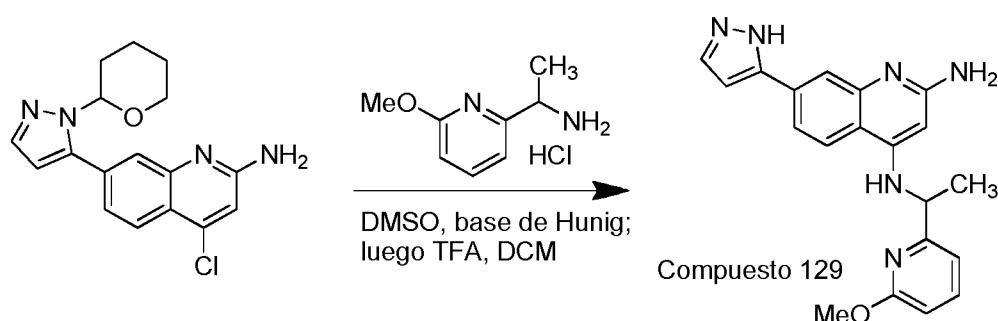
En cada uno de los dos viales de presión de 40 ml, se colocó ácido (1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)borónico (0,714 g, 3,64 mmol), 7-bromo-4-cloroquinolin-2-amina (0,750 g, 2,91 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dpdpf})$ -DCM (0,238 g, 0,291 mmol). Los viales se colocaron al vacío y se volvieron a llenar con nitrógeno tres veces. Se agregaron dioxano (14,56 ml) y fosfato de potasio (acuoso 2 M) (4,37 ml, 8,74 mmol) a cada vial, se hizo burbujeante nitrógeno a través de la solución, luego la reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. Los viales se enfriaron, se diluyeron con EtOAc y agua, y se combinaron. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc, y luego las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de 80 g; DCM/MeOH; gradiente de 0 a 10 %) para obtener 4-cloro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (1,14 g, 59,5 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,11 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=8,5, 1,7$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,45 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 5,38 - 5,26 (m, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 2H), 3,65 (td, $J=11,7, 2,3$ Hz, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 1H), 2,14 - 1,51 (m, 5H).

Etapa 5: Preparación de N4-((1H-pirazol-3-il)metil)-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2,4-diamina (compuesto 128)

A una solución de 4-cloro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (20 mg, 0,061 mmol) y (1H-pirazol-3-il)metanamina (59,1 mg, 0,608 mmol) en DMSO (0,5 ml), se agregó base de Hunig (0,032 ml, 0,182 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron, luego se disolvieron en 0,4 ml de DCM y 0,4 ml de TFA. Después de 1 hora, la reacción estaba completa según LCMS. La reacción se concentró y se azeotrópó con DCM. El residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material bruto se purificó mediante LC/MS en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 0 % de B, 0-40 % de B durante 20 minutos, luego mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 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 mediante evaporación centrífuga. El material se volvió a purificar mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: un mantenimiento de 3 minutos a 0 % de B, 0-32 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 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 mediante evaporación centrífuga para obtener N4-((1H-pirazol-3-il)metil)-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2,4-diamina (4,6 mg, 24,7 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (d a, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,54 (d a, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,62 - 6,41 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,42 (d a, $J=5,2$ Hz, 2H), TR CL: 0,99 min. M/Z = 306,18.

Etapa 5b: Procedimiento para usar sales de amina. Preparación de N4-(1-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2,4-diamina, 2 TFA (compuesto 129)

(REFERENCIA).



A una solución de 4-cloro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (20 mg, 0,061 mmol) y 1-(6-metoxipiridin-2-il)etan-1-amina, HCl (115 mg, 0,608 mmol), en DMSO (0,5 ml), se agregó base de Hunig (0,159 ml, 0,912 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego, la temperatura de reacción aumentó hasta 120 °C durante 5,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se disolvió en 0,4 ml de DCM y 0,4 ml de TFA. Después de aproximadamente 1 hora, la reacción estaba completa según LCMS. La reacción se concentró y se azeotrópó con DCM. El residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material bruto se purificó mediante LC/MS en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 9 % de B, 9-46 % de B durante 23 minutos, luego mantenimiento de 6 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 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 mediante evaporación centrífuga para obtener N4-(1-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2,4-diamina, 2 TFA (4,4 mg, 12 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d a, J =8,5 Hz, 1H), 8,18 (d a, J =6,4 Hz, 1H), 8,01 - 7,81 (m, 3H), 7,68 (t a, J =7,6 Hz, 1H), 7,58 (s a, 2H), 6,96 (d a, J =7,3 Hz, 1H), 6,86 (s a, 1H), 6,71 (d a, J =7,9 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,70 (t a, J =6,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,68 (d a, J =6,7 Hz, 3H). Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,50 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm). TR CL: 1,46 min. M/Z= 361,31.

10 Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos para el compuesto 129 a partir de los materiales de partida adecuados.

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	LC/MS [M+H] ⁺	TR (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
149		318,3	1,01	δ 9,20 (s a, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,29 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 7,98 - 7,79 (m, 4H), 7,74 - 7,64 (m, 4H), 6,86 (s a, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,87 (d a, J=5,8 Hz, 2H)
157		324,0	0,96	δ 8,35 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 1H), 7,88 - 7,74 (m, 2H), 7,57 (s a, 2H), 7,27 (d a, J=6,7 Hz, 1H), 6,85 (s a, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,99 (d a, J=3,4 Hz, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,55 - 3,33 (m, 1H), 1,96 - 1,29 (m, 8H)
160		324,1	0,97	δ 8,33 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,90 - 7,75 (m, 2H), 7,65 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 7,49 (s a, 2H), 6,85 (s a, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,97 (d a, J=4,9 Hz, 1H), 3,60 (d a, J=4,6 Hz, 1H), 3,46 - 3,22 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,71 (d a, J=5,2 Hz, 2H), 1,43 - 1,19 (m, 4H)
161		367,2	1,20	δ 8,75 (d a, J=4,3 Hz, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 2H), 8,01 (t a, J=7,6 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,75 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 6,83 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,27 (td, J=14,9, 6,1 Hz, 2H)
162		324,3	1,11	δ 8,23 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 7,92 - 7,69 (m, 3H), 7,40 - 7,04 (m, 2H), 6,82 (s a, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 1H), 3,31 - 3,19 (m, 1H), 1,96 (s a, 2H), 1,70 (s a, 3H), 1,41 - 1,18 (m, 6H)
228		306,1	0,76	δ 7,98 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,60 (s a, 2H), 7,56 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 6,78 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,69 - 6,51 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,31 (d a, J=5,5 Hz, 2H)
232		310,3	1,08	δ 12,46 (s a, 1H), 8,31 (d a, J=8,8 Hz, 1H), 7,93 (d a, J=4,0 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,42 (d a, J=6,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J=2,3 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,95 - 1,76 (m, 3H), 1,72 - 1,64 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 1H)

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	LC/MS [M+H] ⁺	TR (min)	RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6)
235		310,3	1,13	δ 8,31 (d a, J =7,9 Hz, 2H), 7,93 (s a, 1H), 7,84 (d a, J =8,5 Hz, 2H), 7,57 (s a, 2H), 7,41 (d a, J =6,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J =1,8 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,28 (s a, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,95 - 1,76 (m, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 1H)
245		310,0	0,89	δ 8,05 (d a, J =8,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 6,96 - 6,84 (m, 1H), 6,80 (s a, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,81 (s a, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 2H) Un protón no es visible en la RMN, probablemente debido a la superposición con el pico de agua suprimido.
246		310,0	0,89	δ 8,32 (d a, J =8,4 Hz, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,76 (d a, J =6,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,74 - 1,61 (m, 1H), 1,61 - 1,51 (m, 1H)
247		310,1	0,83	δ 8,02 (d, J =8,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 2,30 (dt, J =13,8, 7,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,56 (m, 2H)
248		310,2	0,89	δ 8,13 (d, J =8,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,67 (d a, J =7,9 Hz, 1H), 7,17 (d a,d, J =7,9, 5,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J =1,8 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 4,05 (d a, J =6,4 Hz, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 1,64 - 1,49 (m, 2H)
250		324,1	0,94	δ 8,00 (d, J =8,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 6,76 (d, J =1,8 Hz, 1H), 6,71 - 6,56 (m, 1H), 6,16 (d a, J =3,7 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,02 (s a, 1H), 1,85 - 1,65 (m, 4H), 1,64 - 1,47 (m, 2H), 1,44 - 1,30 (m, 2H) Un protón no es visible en la RMN, probablemente debido a la superposición con el pico de agua suprimido.

(continuación)

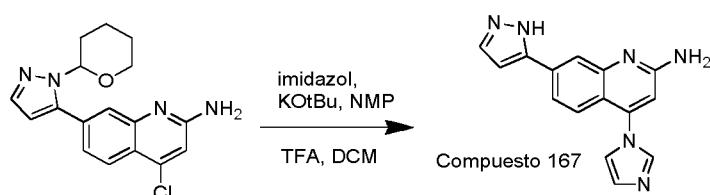
(continuación)				
Compuesto N.º	Estructura	LC/MS [M+H] ⁺	TR (min)	RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6)
251		324,1	1,13	δ 8,35 (d a, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 2H), 7,71 (s a, 2H), 7,27 (d a, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 1,95 - 1,47 (m, 6H), 1,42 - 1,30 (m, 2H)
261		320,1	1,06	δ 8,21 (d a, $J=6,7$ Hz, 2H), 7,85 (d a, $J=2,0$ Hz, 2H), 7,68 (s a, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,01 (t a, $J=7,5$ Hz, 2H). Un metíleno no es visible, posiblemente debido a la superposición con el pico de agua suprimido.
262		320,3	1,03	δ 8,13 (d a, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 1H), 7,85 (d a, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,40 (m, 1H), 6,86 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,23 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 4H)
275		296,1	0,97	δ 8,17 - 8,09 (m, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 1H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 4,00 - 3,95 (m, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,19 2,03 (m, 1H)
276		296,4	0,96	δ 8,27 - 8,22 (m, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 1H), 5,93 - 5,86 (m, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H)
277		296,2	0,98	δ 8,39 - 8,29 (m, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 6,93 - 6,82 (m, 1H), 5,87 - 5,78 (m, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 2H), 3,88 - 3,74 (m, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,20 - 2,04 (m, 1H)

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	LC/MS [M+H] ⁺	TR (min)	RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d6)
282		323,9	1,02	δ 8,37 - 8,25 (m, 1H), 7,93 - 7,78 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 5,92 - 5,84 (m, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,52 - 2,51 (m, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,12 - 1,86 (m, 1H), 1,61 - 1,43 (m, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 2H)
283		324,0	1,02	δ 8,35 - 8,23 (m, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 5,91 - 5,83 (m, 1H), 3,47 - 3,27 (m, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,54 - 2,47 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,13 - 1,90 (m, 1H), 1,60 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,21 (m, 1H), 1,17 - 1,11 (m, 2H)
285		309,2	0,86	δ 13,22 - 13,17 (m, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,80 - 7,64 (m, 2H), 6,86 (d, J=1,9 Hz, 1H), 5,93 - 5,81 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 3,17 - 3,14 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 1H)
290		342,4	0,95	δ 8,17 - 8,16 (m, 1H), 8,16 - 8,14 (m, 1H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,80 - 7,78 (m, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,11 - 1,86 (m, 4H), 1,67 - 1,32 (m, 4H)

^a Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; fase móvil A: 5:95 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: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,50 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm).

Ejemplo II-3: Síntesis de 4-(1H-imidazol-1-il)-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (compuesto 167) (REFERENCIA)



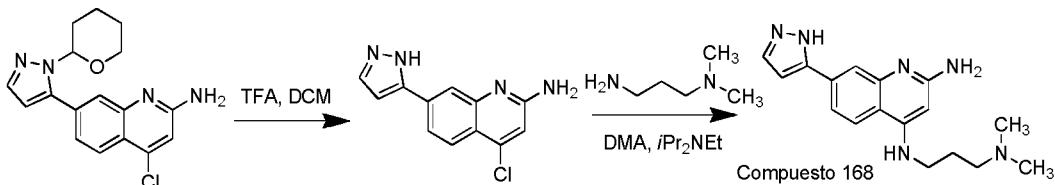
5 A una solución de 1H-imidazol (45,6 mg, 0,669 mmol) y 4-cloro-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (22 mg, 0,067 mmol) en NMP (446 μ l), se agregó terc-butóxido de potasio (18,77 mg, 0,167 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se disolvió en 0,4 ml de DCM y 0,4 ml de TFA. Despues de 10 1 hora, la reacción se concentró y se azeotrópó con DCM. La reacción se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material bruto se purificó mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 2 % de B, 2-42 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS y UV.

15

Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener (1,8 mg, 9,5 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 - 8,28 (m, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,95 - 7,75 (m, 3H), 7,57 (d a, J =8,2 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,00 - 6,80 (m, 2H). Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase

5 móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,75 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm). TR CL: 0,89 min. M/Z=277,4.

10 Ejemplo II-4: Síntesis de quinolinas 4-sustituidas a partir de un intermedio desprotegido



15 Etapa 1: Preparación de 4-cloro-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina

4-cloro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (100 mg, 0,304 mmol) se disolvió en DCM (1,5 ml) y TFA (1,5 ml). Después de 1 hora, la reacción estaba completa según LC/MS. La reacción se concentró y se azeotropó con DCM. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, y luego se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El sólido se suspendió en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se agitó durante 15 minutos, luego se filtró y se lavó dos veces con agua para obtener 4-cloro-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (66 mg, 0,270 mmol, 89 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, J =2,1 Hz, 1H), 6,64 (s a, 2H).

20 Etapa 2: Preparación de N4-(3-(dimetilamino)propil)-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2,4-diamina, 2 TFA (compuesto 168) (REFERENCIA)

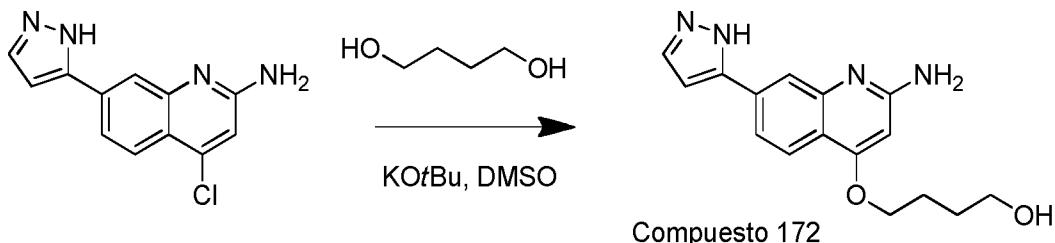
25 A N1,N1-dimetilpropan-1,3-diamina (104 mg, 1,022 mmol) en DMA (681 μl), se agregó base de Hunig (53,5 μl , 0,307 mmol). La reacción se calentó hasta 120 °C durante la noche, luego la reacción se calentó hasta 150 °C durante 24 horas más. La reacción se enfrió, se inactivó con AcOH, se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material bruto se purificó mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: un mantenimiento de 3 minutos a 0 % de B, 0-40 % de B durante 20 minutos, luego mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS y UV. Las 30 fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener N4-(3-(dimetilamino)propil)-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2,4-diamina, 2 TFA (12,2 mg, 22,1 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (d a, J =8,5 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,85 (d a, J =7,9 Hz, 2H), 7,78 (s a, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,11 - 1,98 (m, 2H). Nota: falta un protón de metileno de la cadena lateral, probablemente debido a la superposición con el pico de agua suprimido.

40 Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,75 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm). TR CL: 0,90 min. M/Z= 311,1.

45 El compuesto 171 se preparó de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos para el compuesto 168 a partir de los materiales de partida adecuados.

Compuesto N. ^o	Estructura	LC/MS [M+H] ⁺	TR (min)	RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d ₆)
171		284,0	0,81	δ 7,97 (d a, J =8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,55 (d a, J =7,9 Hz, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,55 (t a, J =6,1 Hz, 1H), 3,25 (d a, J =5,8 Hz, 2H), 1,85 - 1,78 (m, 2H). Falta un protón de la cadena lateral de alcohol, probablemente debido a la superposición con el pico de agua suprimido.

Ejemplo 5: Síntesis de quinolina 4-éter sustituida a partir de un intermedio desprotegido (REFERENCIA)



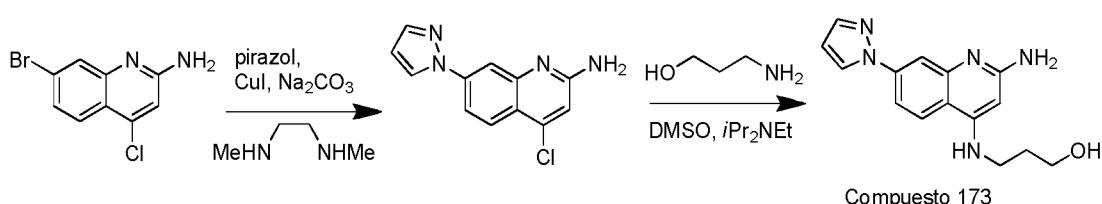
5

Etapa 1: Síntesis de 4-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)oxi)butan-1-ol, TFA (compuesto 172)

A una solución de 4-cloro-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (22 mg, 0,090 mmol) y butan-1,4-diol (81 mg, 0,899 mmol) en DMSO (599 μ l), se agregó terc-butóxido de potasio (20,18 mg, 0,180 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche, luego se agregó terc-butóxido de potasio (10,09 mg, 0,90 mmol), y la reacción se calentó hasta 120 °C. Despues de 8 horas, la reacción se enfrió, se inactivó con AcOH, se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material bruto se purificó mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 0 % de B, 0-46 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 6 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 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 mediante evaporación centrífuga. El material se volvió a purificar mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 0 % de B, 0-40 % de B durante 20 minutos, luego mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener 4-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)oxi)butan-1-ol, TFA (5,2 mg, 14 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 - 8,13 (m, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 2H), 7,93 - 7,81 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,29 (t a, J =6,3 Hz, 2H), 3,55 - 3,34 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 2H). TR CL: 1,04 min. M/Z=299,31.

30

Ejemplo II-6: Síntesis de quinolina 4-amino sustituida con un pirazol ligado a N



45

Etapa 1: Preparación de 4-cloro-7-(1H-pirazol-1-il)quinolin-2-amina.

35 7-bromo-4-cloroquinolin-2-amina (250 mg, 0,971 mmol), 1H-pirazol (132 mg, 1,942 mmol), yoduro de cobre(I) (370 mg, 1,942 mmol) y carbonato de sodio (412 mg, 3,88 mmol) se colocaron en un vial de presión. El vial se colocó al vacío y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se agregó DMSO (9708 μ l), y se hizo burbujear nitrógeno a través de la solución. Se agregó *N,N*'-dimetiletan-1,2-diamina (257 mg, 2,91 mmol), y la reacción se calentó hasta 120 °C. Despues de 4 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con solución mitad agua/mitad hidróxido de amonio saturado, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM/MeOH y se absorbió en gel de sílice. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de 24 g; DCM/MeOH; gradiente de 0 a 10 %) para obtener 4-cloro-7-(1H-pirazol-1-il)quinolin-2-amina (144 mg, 0,589 mmol, 60,6 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (d, J =2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J =8,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J =2,0 Hz, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,61 - 6,57 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de 3-((2-amino-7-(1H-pirazol-1-il)quinolin-4-il)amino)propan-1-ol (compuesto 173) (REFERENCIA)

50 A una solución de 4-cloro-7-(1H-pirazol-1-il)quinolin-2-amina (20 mg, 0,082 mmol) y 3-aminopropan-1-ol (61,4 mg, 0,817 mmol) en DMSO (0,5 ml), se agregó base de Hunig (0,043 ml, 0,245 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante la noche. La LC/MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se enfrió, se diluyó con MeOH

y una pequeña cantidad de AcOH, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material bruto se purificó mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: un mantenimiento de 3 minutos a 0 % de B, 0-38 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 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 mediante evaporación centrífuga para obtener 3-((2-amino-7-(1H-pirazol-1-il)quinolin-4-il)amino)propan-1-ol (14,2 mg, 61,3 %). RMN de 1 H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s a, 1H), 8,06 (d a, J =8,9 Hz, 1H), 7,75 (d a, J =14,0 Hz, 2H), 7,61 (d a, J =7,9 Hz, 1H), 7,03 (s a, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,56 (s a, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,52 (s a, 2H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 1,84 - 1,77 (m, 2H). Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,50 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm). TR CL: 1,08 min. M/Z=283,96.

15 Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos para el compuesto 173 a partir de los materiales de partida adecuados.

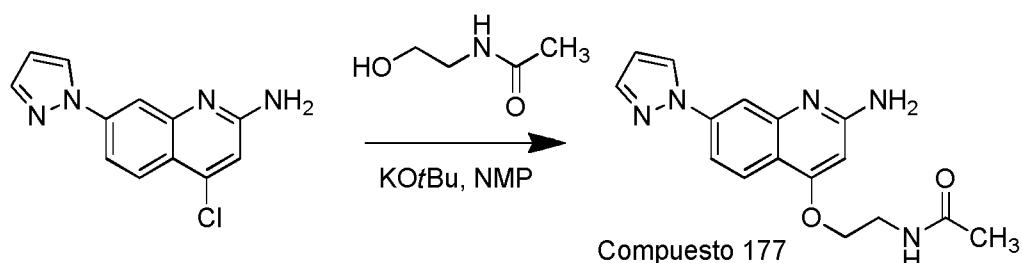
Compuesto N.º	Estructura	LC/MS [M+H] ⁺	TR (min)	RMN de 1 H (500 MHz, DMSO-d ₆)
176		297,9	1,11	δ 8,63 (s a, 1H), 8,37 (d a, J =8,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 - 7,79 (m, 3H), 7,60 (s a, 2H), 6,64 (s a, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,26 (d a, J =5,5 Hz, 2H), 1,24 - 1,16 (m, 6H)
292		306,1	0,82	δ 8,55 (s, 1H), 8,07 (d, J =8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J =1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J =2,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 6,61 - 6,52 (m, 1H), 6,35 (d a, J =2,1 Hz, 1H), 6,21 (d, J =2,1 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,42 (d a, J =5,6 Hz, 2H)
295		310,1	0,91	δ 8,57 (d, J =2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J =8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J =1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J =2,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, J =8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,58 (d a, J =1,8 Hz, 2H), 6,41 - 6,35 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,26 (d a, J =2,4 Hz, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,87 - 1,64 (m, 4H), 1,61 - 1,50 (m, 1H)
299		367,2	1,26	RMN de 1 H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d a, J =4,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J =2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J =9,2 Hz, 1H), 8,00 (td, J =7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J =7,6, 1,8 Hz, 2H), 7,75 (d, J =7,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J =8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 2H), 6,71 (s a, 1H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,18 (td, J =14,7, 6,3 Hz, 2H)
301		312,1	1,24	δ 8,57 (d, J =2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J =9,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,65 (dd, J =8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d a, J =4,6 Hz, 1H), 6,77 (s a, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,20 (s, 6H)

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	LC/MS [M+H] ⁺	TR (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
302		320,2	1,04	δ 8,62 - 8,54 (m, 1H), 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 6,78 - 6,65 (m, 2H), 6,58 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,26 - 6,21 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,43 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,63 (q, J=6,0 Hz, 2H)
304		310,1	0,93	δ 8,62 - 8,52 (m, 1H), 8,06 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,63 - 6,58 (m, 1H), 6,56 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,44 - 6,35 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,24 (d a, J=2,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,85 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 2H). Varios protones del anillo de ciclopentilo no son visibles, probablemente debido a la superposición con agua/DMSO.
309		318,1	1,11	δ 9,17 - 9,10 (m, 1H), 8,54 (d a, J=2,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 1H), 7,77 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,65 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 6,59 - 6,54 (m, 1H), 6,48 - 6,34 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,77 (d a, J=5,6 Hz, 2H)

^a Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; fase móvil A: 5:95 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: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,50 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm).

Ejemplo II-7: Síntesis de quinolina 4-éter sustituida con un pirazol ligado a N (REFERENCIA)



5

Etapa 1: Preparación de N-(2-((2-amino-7-(1H-pirazol-1-yl)quinolin-4-il)oxi)ethyl)acetamida, TFA (compuesto 177)

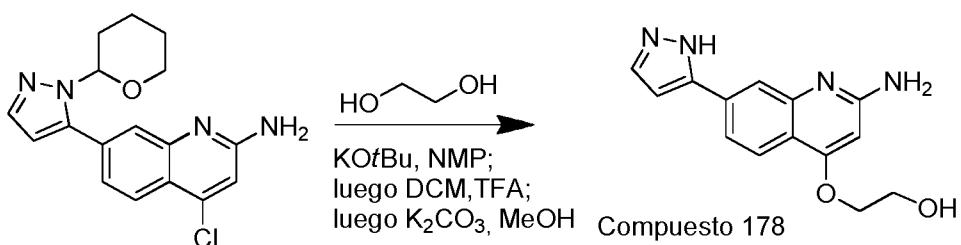
10 A una solución de N-(2-hidroxietil)acetamida (63,2 mg, 0,613 mmol) y 4-cloro-7-(1H-pirazol-1-yl)quinolin-2-amina (20 mg, 0,082 mmol) en NMP (0,5 ml), se agregó terc-butóxido de potasio (22,93 mg, 0,204 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego, la temperatura aumentó hasta 120 °C, y la reacción se calentó durante la noche. Se agregó terc-butóxido de potasio (11,5 mg, 0,102 mmol), y la reacción se calentó durante 6 horas más. La reacción se enfrió, se diluyó con MeOH y una pequeña cantidad de AcOH, y el material bruto se purificó mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 1 % de B, 1-41 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 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 mediante evaporación centrífuga. El material se volvió a purificar mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil

A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: un mantenimiento de 4 minutos a 0 % de B, 0-32 % de B durante 25 minutos, luego mantenimiento de 6 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C.

5 La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener N-(2-((2-amino-7-(1H-pirazol-1-il)quinolin-4-il)oxi)etil)acetamida, TFA (2,8 mg, 8,1 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s a, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,01 (d a, J=8,8 Hz, 1H), 7,79 (d a, J=8,9 Hz, 2H), 7,67 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 6,57 (s a, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,12 (t a, J=4,7 Hz, 2H), 3,56 (d a, J=5,5 Hz, 1H), 1,86 (s, 3H). Un protón de la cadena lateral no es visible, probablemente debido a baja integración o a superposición con el pico de agua suprimido. Condiciones de LC/MS: Columna: Waters Acuity

10 UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, luego un mantenimiento de 0,75 minutos a 100 % de B; flujo: 1,0 ml/min; detección: UV a 220 nm. TR CL: 1,09 min. M/Z=312,1.

15 Ejemplo II-8: Preparación de quinolina 4-éter sustituida con un pirazol ligado a C



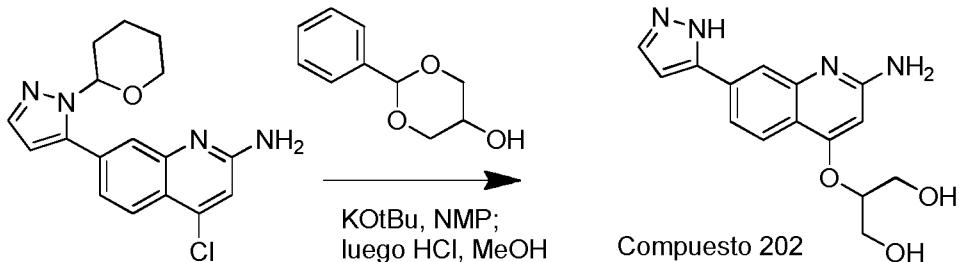
Etapa 1: Preparación de 2-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)oxi)etan-1-ol (compuesto 178) (REFERENCIA)

20 A una solución de 4-cloro-7-(1-(tetrahidro-2H-pirazol-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (80 mg, 0,243 mmol) y etan-1,2-diol (151 mg, 2,433 mmol) en NMP (1622 μl), se agregó terc-butóxido de potasio (54,6 mg, 0,487 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La LC/MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se disolvió en 1 ml de DCM y 1 ml de TFA. Después de 2 horas, la LC/MS mostró que la reacción se había completado, y que se había formado algo de éster de trifluoroacetato. La reacción se concentró y se azeotropó con DCM. El residuo se disolvió en 1 ml de MeOH, y se agregó carbonato de potasio (67,3 mg, 0,487 mmol). Después de 1,5 horas, la LC/MS mostró que el éster de trifluoroacetato se había hidrolizado por completo. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de 24 g; DCM/MeOH; gradiente de 0 a 20 %) para obtener 2-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)oxi)etan-1-ol (28 mg, 41,3 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,23 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,00 - 7,88 (m, 2H), 7,78 (s a, 1H), 6,85 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,37 (t, J=4,5 Hz, 2H), 4,09 - 4,01 (m, 2H). Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,75 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm). TR CL: 0,71 min. M/Z= 271,24.

35 El compuesto 201 se preparó de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos para el compuesto 178 a partir de los materiales de partida adecuados.

Compuesto N. ^o	Estructura	LC/MS [M+H] ⁺	TR (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
201		321,3	1,13	δ 8,08 (s, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,84 - 7,62 (m, 3H), 6,81 (d a, J=15,9 Hz, 2H), 6,67 (s a, 1H), 3,71 - 3,55 (m, 2H), 2,69 (t a, J=6,7 Hz, 2H)

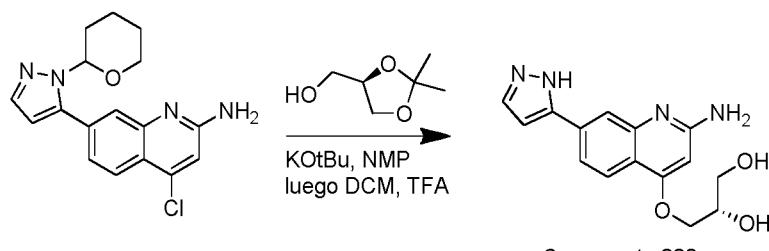
Ejemplo II-9: síntesis de 2-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)oxi)propan-1,3-diol (REFERENCIA)



5 Etapa 1: preparación de 2-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)oxi)propan-1,3-diol (compuesto 202)

A una solución de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (110 mg, 0,608 mmol) y 4-cloro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (20 mg, 0,061 mmol) en NMP (406 μ l), se agregó terc-butóxido de potasio (17,06 mg, 0,152 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C. Después de 5 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se disolvió en 0,8 ml de MeOH, y se agregaron 0,2 ml de HCl concentrado. Después de 4 horas, se agregaron 0,2 ml de HCl. Después de 4 horas más, la reacción se calentó hasta 50 °C durante la noche. La reacción se concentró y se azeotropó con MeOH. El residuo se disolvió en MeOH, se neutralizó con K_2CO_3 sólido, se filtró a través de una jeringa de filtro, y el material bruto se purificó mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 0 % de B, 0-40 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 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 mediante evaporación centrífuga para obtener 2-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)oxi)propan-1,3-diol (4,1 mg, 28,1 %). RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (d a, J =8,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,60 (d a, J =7,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,52 (s a, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,81 - 3,61 (m, 4H). Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,50 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm). TR CL: 0,56 min. M/Z=301,0.

Ejemplo III-1: Síntesis de (S)-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)oxi)propan-1,2-diol



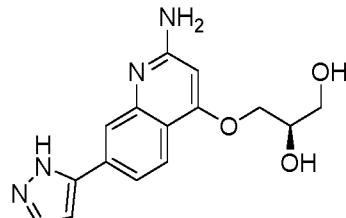
30

Etapa 1. Preparación de (S)-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)oxi)propan-1,2-diol (compuesto 220)

A una solución de (R)-(2,2-dimiel-1,3-dioxolan-4-il)metanol (60,3 mg, 0,456 mmol) y 4-cloro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (20 mg, 0,061 mmol) en NMP (406 μ l), se agregó terc-butóxido de potasio (17,06 mg, 0,152 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se disolvió en 0,4 ml de DCM y 0,4 ml de TFA. Después de 1 hora, la reacción se concentró y se azeotropó con DCM. El residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa y se sometió a SCP purificado mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 0 % de B, 0-40 % de B durante 24 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener (7S)-3-((2-amino-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)oxi)propan-1,2-diol (7,6 mg, 41 %). RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d a, J =8,2 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,30 (d a,d, J =9,5, 3,4 Hz, 1H), 4,17 (d a,d, J =9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,56 (s a, 1H), 3,34 (s a, 1H). Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; fase

móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,50 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm). TR CL: 0,57 min. M/Z= 301,0.

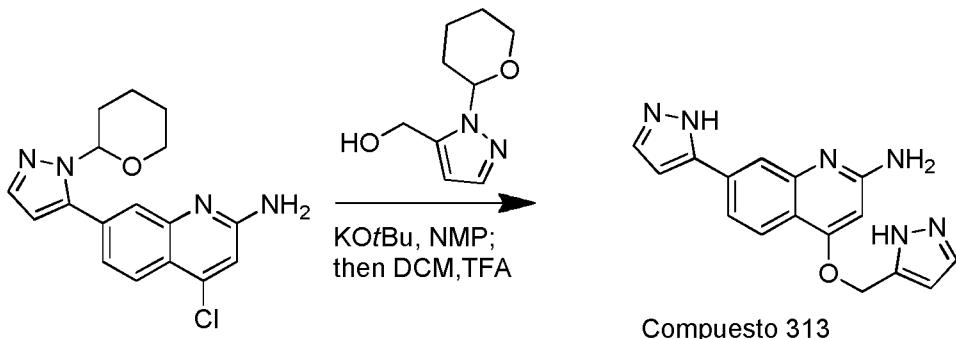
5 El compuesto 221 se preparó de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos para el compuesto 220 a partir de los materiales de partida adecuados.



10 RMN de ^1H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,18 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d a, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,76 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), TR CL: 0,84 min, M/Z= 301,0.

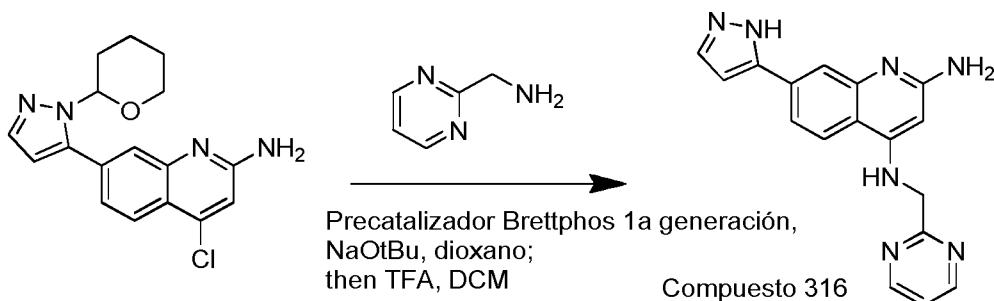
Ejemplo III-2: Preparación de 4-((1H-pirazol-5-il)metoxi)-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (compuesto 313)

15



20 La 4-((1H-pirazol-5-il)metoxi)-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina se preparó a partir de (1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)metanol (55,4 mg, 0,304 mmol) y 4-cloro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (20 mg, 0,061 mmol) de la misma manera que se describió en el Ejemplo II-8. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 - 7,61 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,54 - 6,39 (m, 2H), 5,29 (s a, 2H). Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,50 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min. Detección: MS y UV (220 nm). TR CL: 1,16 min. M/Z= 307,3.

Ejemplo III-5: Síntesis de 7-(1H-pirazol-5-il)-N4-(pirimidin-2-ilmetil)quinolin-2,4-diamina (compuesto 316)



30

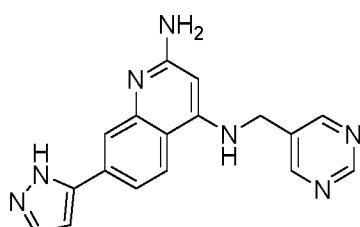
Se colocaron precatalizador Brettphos 1.^a generación (4,86 mg, 6,08 μmol), 4-cloro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (20 mg, 0,061 mmol) y terc-butóxido de sodio (14,61 mg, 0,152 mmol) en un vial. El vial se colocó al vacío y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces. Se agregaron dioxano (0,5 ml) y pirimidin-2-ilmetanamina (13,28 mg, 0,122 mmol), se hizo burbujear nitrógeno a través de la solución, y la reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió, 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 1 hora, la reacción se concentró y se azeotropó con DCM. El residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de

jerina, y el material bruto se purificó mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 0 % de B, 0-30 % de B durante 25 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 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 mediante evaporación centrífuga para obtener 7-(1H-pirazol-5-il)-N4-(pirimidin-2-ilmetil)quinolin-2,4-diamina (4,9 mg, 25 %). RMN de 1 H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, J =4,9 Hz, 2H), 8,10 (d, J =8,5 Hz, 1H), 8,05 - 7,92 (m, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,42 (t, J =4,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J =1,8 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,68 (d a, J =5,8 Hz, 2H). Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,50 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm). TR CL: 1,01 min. M/Z= 318,3.

5 El compuesto 317 se preparó de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos para el compuesto 316 a partir de los materiales de partida adecuados.

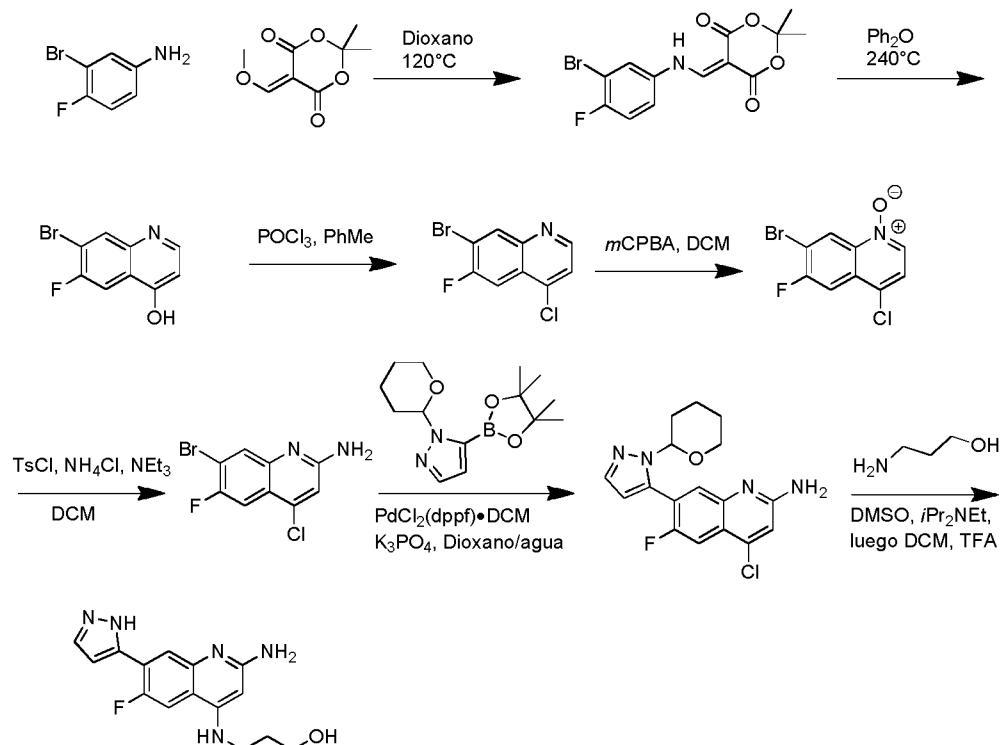
10

15



20 RMN de 1 H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,04 (d a, J =8,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,53 (d a, J =3,4 Hz, 2H). TR CL: 0,90 min. M/Z= 318,2.

Ejemplo III-6: Síntesis de 4-aminoquinolinas 6 sustituidas



25

Compuesto 318

Etapa 1. Preparación de 5-((3-bromo-4-fluorofenil)amino)metilen-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona

30 Una solución de 3-bromo-4-fluoroanilina (1,9 g, 10,00 mmol) y 5-(metoximetilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (2,234 g, 12,00 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó hasta 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción luego

se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 50 ml de dietiléter. El sólido se filtró y se secó para obtener 5-(((3-bromo-4-fluorofenil)amino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (2,77 g, 8,0 mmol, 80 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,23 (d a, $J=14,4$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J=14,5$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J=6,0, 2,8$ Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,44 (t, $J=8,7$ Hz, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 6H).

5 Etapa 2. Preparación de 7-bromo-6-fluoroquinolin-4-ol

Una solución de 5-(((3-bromo-4-fluorofenil)amino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (2,77 g, 8,05 mmol) en feniléter (7 ml) se calentó hasta 240 °C durante 10 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 50 ml de dietiléter. El sólido se filtró y se secó para obtener una mezcla 1:1 de 7-bromo-6-fluoroquinolin-4-ol y 5-bromo-6-fluoroquinolin-4-ol (0,982 g, 4,0 mmol, 50 %).

10 Etapa 3. Preparación de 7-bromo-4-cloro-6-fluoroquinolina

15 A una suspensión de una mezcla 1:1 de 7-bromo-6-fluoroquinolin-4-ol y 5-bromo-6-fluoroquinolin-4-ol (982 mg, 4,06 mmol) en tolueno (7 ml), se agregó POCl_3 (0,756 ml, 8,11 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se vertió en hielo y luego se dividió en DCM y solución saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de 80 g; hexanos/acetato de etilo; gradiente de 0 a 100 %) para obtener 7-bromo-4-cloro-6-fluoroquinolina (203 mg, 0,8 mmol, 19 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=4,8$ Hz, 1H).

20

Etapa 4. Preparación de 7-bromo-4-cloro-6-fluoroquinolina 1-óxido

25 A una solución de 7-bromo-4-cloro-6-fluoroquinolina (0,203 g, 0,779 mmol) en DCM (10,0 ml), se agregó mCPBA (0,576 g, 2,34 mmol). La reacción se agitó durante la noche, luego se inactivó con solución saturada de tiosulfato de sodio. La reacción se agitó durante 0,5 horas, luego se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado. La reacción se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para obtener 7-bromo-4-cloro-6-fluoroquinolina 1-óxido (0,215 g, 0,779 mmol, rendimiento cuantitativo).

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=6,6$ Hz, 1H).

Etapa 5: Preparación de 7-bromo-4-cloro-6-fluoroquinolin-2-amina

35 En un matraz de fondo redondo, se suspendió 7-bromo-4-cloro-6-fluoroquinolina 1-óxido (240 mg, 0,868 mmol) en DCM (8 ml). Se agregó TsCl (182 mg, 0,955 mmol). La mezcla se agitó durante una hora. En un segundo matraz de fondo redondo, el cloruro de amonio (232 mg, 4,34 mmol) (se secó en un horno a 110 °C durante la noche) se suspendió en DCM (4 ml). Se agregó trietilamina (0,605 ml, 4,34 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas, luego el contenido del primer matraz de fondo redondo se agregó al segundo. La reacción se agitó durante la noche, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de 24 g; hexanos/acetato de etilo; gradiente de 0 a 100 %) para obtener 7-bromo-4-cloro-6-fluoroquinolin-2-amina (128 mg, 0,47 mmol, 54 %).

Etapa 6: Preparación de 4-cloro-6-fluoro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina

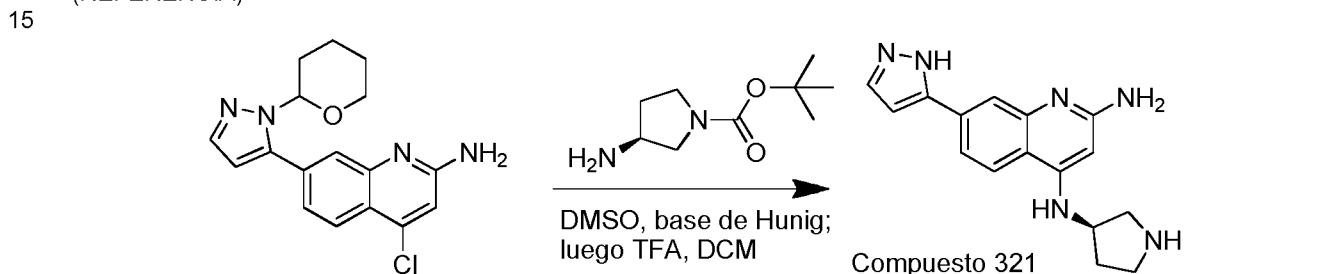
45 En un vial de presión, se colocó 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,174 g, 0,626 mmol), 7-bromo-4-cloroquinolin-2-amina (0,115 g, 0,417 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM (0,034 g, 0,042 mmol). El vial se colocó al vacío y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se agregaron dioxano (10 ml) y fosfato de potasio (acuoso 2 M) (0,63 ml, 1,25 mmol), se hizo burbujear nitrógeno a través de la solución, luego la reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de 12 g; hexanos/acetato de etilo; gradiente de 0 a 100 %) para obtener 4-cloro-6-fluoro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (0,113 g, 0,22 mmol, 52 % de rendimiento).

55 Etapa 7: Preparación de 3-((2-amino-6-fluoro-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)amino)propan-1-ol (compuesto 318)

A una solución de 4-cloro-6-fluoro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (60 mg, 0,173 mmol) y 3-aminopropan-1-ol (39 mg, 0,52 mmol) en DMSO (0,5 ml), se agregó base de Hunig (0,3 ml, 1,7 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se concentraron, se disolvieron en 5 ml de DCM, y se agregó HCl 4 N en dioxano (1,038 ml, 4,15 mmol). Después de 20 minutos, la reacción estaba completa según LCMS. La reacción se concentró. El residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material bruto se purificó mediante LC/MS en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 0 % de B, 0-40 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 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

mediante evaporación centrífuga. El material se volvió a purificar mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 0 % de B, 0-40 % de B durante 20 minutos, luego mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 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 mediante evaporación centrífuga para obtener 3-((2-amino-6-fluoro-7-(1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)amino)propan-1-ol (3,7 mg, 7,1 %). RMN de 1 H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 - 8,13 (m, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,58 (s a, 1H), 6,77 (s a, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,55 (d a, J =4,0 Hz, 2H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 1,84 (quin, J =6,6 Hz, 2H) Un metileno de la cadena lateral no es visible, probablemente debido a la superposición con el pico de agua suprimido. TR CL: 0,80 min. M/Z=302,1.

Ejemplo III-7. Preparación de (S)-7-(1H-pirazol-3-il)-N4-(pirrolidin-3-il)quinolin-2,4-diamina (compuesto 321) (REFERENCIA)



A una solución de 4-cloro-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-2-amina (100 mg, 0,304 mmol), se agregaron (3S)-3-((2-amino-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)quinolin-4-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y base de Hunig (0,531 ml, 3,04 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 150 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron. El residuo se disolvió en 0,4 ml de DCM y 0,4 ml de TFA. Después de 1 hora, la desprotección de THP estaba completa según LCMS. La reacción se concentró y se azeotropó con DCM. El residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa, y el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en las siguientes condiciones: Columna: Luna, 30 X 100 mm, tamaño de partícula de 5 μ M; fase móvil A: 10:9 metanol:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 90:10 metanol:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 0 % de B, 0-100 % de B durante 10 minutos, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 40 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C para obtener (S)-7-(1H-pirazol-3-il)-N4-(pirrolidin-3-il)quinolin-2,4-diamina (55 mg, 0,187 mmol, 61,4 % de rendimiento).

20 RMN de 1 H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,34 - 8,27 (m, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 1H), 6,02 - 5,89 (m, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 1H), 2,44 - 2,28 (m, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 2H). Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,50 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm). TR CL: 0,58 min. M/Z= 295,0.

25

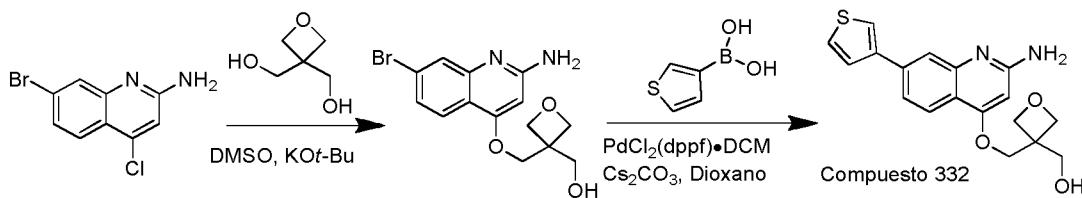
30

35

El compuesto 327 se preparará de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos para el compuesto 321 a partir de los materiales de partida adecuados.

Compuesto N. ^o	Estructura	LC/MS [M+H] ⁺	TR (min)	RMN de 1 H (500 MHz, DMSO-d ₆)
327		309,2	0,45	δ 8,20 - 8,10 (m, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,94 - 5,87 (m, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 3,24 - 3,08 (m, 2H), 2,99 - 2,65 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H)

Ejemplo III-10: Síntesis de quinolinas 4-alcoxi sustituidas mediante SnAr en 7-bromo-4-cloroquinolin-2-amina (REFERENCIA)



5

Etapa 1. Preparación de (3-((2-amino-7-bromoquinolin-4-il)oxi)metil)oxetan-3-il)metanol

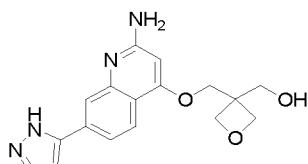
Una solución agitada de oxetan-3,3-diildimetanol (229 mg, 1,942 mmol) en DMSO (388 μ l) se trató con KOTBu (582 μ l, 0,582 mmol) en THF durante 1-2 min. Esta solución se agitó durante 5 min, luego se trató con 7-bromo-4-cloroquinolin-2-amina (50 mg, 0,194 mmol). La solución resultante se calentó a 90 °C durante 20 min, luego la temperatura se elevó a 95 °C, y la agitación continuó durante 3 h más. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se transfirió mediante pipeta al agua (con agitación). Esto produjo una suspensión en donde algo del material se adhirió al vidrio. La agitación continuó durante 40 min, después de lo cual la suspensión se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para obtener (3-((2-amino-7-bromoquinolin-4-il)oxi)metil)oxetan-3-il)metanol (52 mg, 0,153 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amorfo de color tostado. Método de LCMS: Waters Acquity SDS mediante el siguiente método: Gradiente lineal de 2 % a 98 % de disolvente B durante 1,00 min; visualización UV a 220 o 254 nm; columna: BEH C18 2,1 mm x 50 mm; partícula de 1,7 μ m (calentado a una temp. de 50 °C); velocidad de flujo: 0,8 ml/min; fase móvil A: 100 % de agua, 0,05 % de TFA; fase móvil B: 100 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA. TR CL: 0,57 min. M/Z= 341,1.

20

Etapa 2. Preparación de (3-((2-amino-7-(tiofen-3-il)quinolin-4-il)oxi)metil)oxetan-3-il)metanol (compuesto 332)

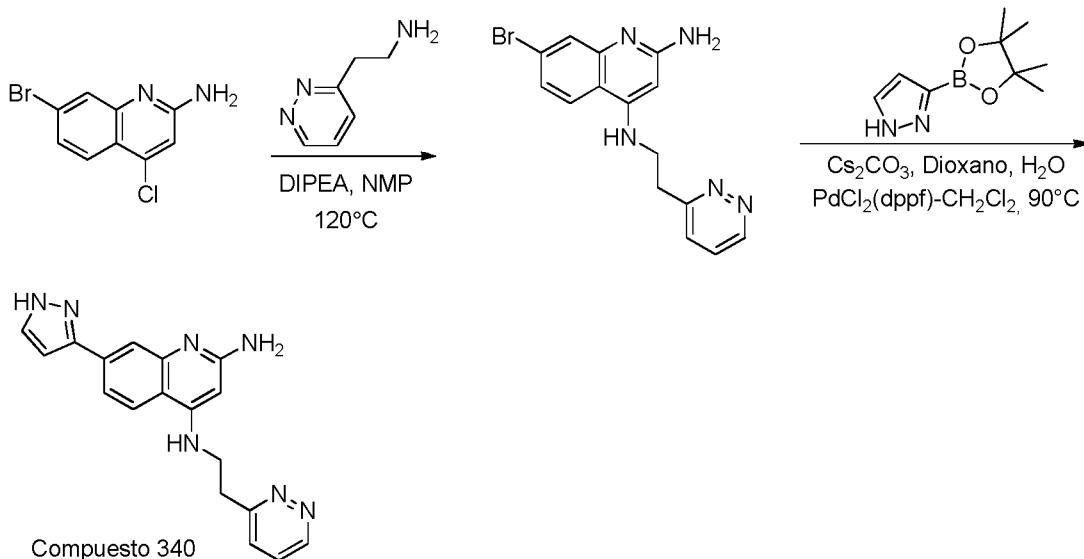
Una suspensión de (3-((2-amino-7-bromoquinolin-4-il)oxi)metil)oxetan-3-il)metanol (20 mg, 0,059 mmol), ácido tiofen-3-ilborónico (15,09 mg, 0,118 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (4,82 mg, 5,90 μ mol) y carbonato de cesio (57,6 mg, 0,177 mmol) en dioxano saturado con nitrógeno (590 μ l) se colocó en nitrógeno y se calentó hasta 95 °C. Despues de 2 h, la LCMS mostró una reacción completa. Se enfrió y se inactivó con unas gotas de 50 % de HOAc acuoso. Cuando todos los sólidos se habían disuelto, la reacción se diluyó a 2 ml con DMF y se filtró. El material bruto se purificó mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 14 % de B, 14-54 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener (3-((2-amino-7-(tiofen-3-il)quinolin-4-il)oxi)metil)oxetan-3-il)metanol (11,6 mg, 55 % de rendimiento). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95-7,97 (m, 1H), 7,84 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J=8,3, 1,0$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,55 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,82 (s, 2H). TR CL: 1,33 min. M/Z= 343,3.

El compuesto 333 se preparó de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos para el compuesto 332 a partir de los materiales de partida adecuados.



RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J=8,3, 1,0$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,55 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,82 (s, 2H). TR CL: 0,93 min. M/Z= 326,9.

Ejemplo III-14: Síntesis de quinolinas 4-aminoetilo sustituidas



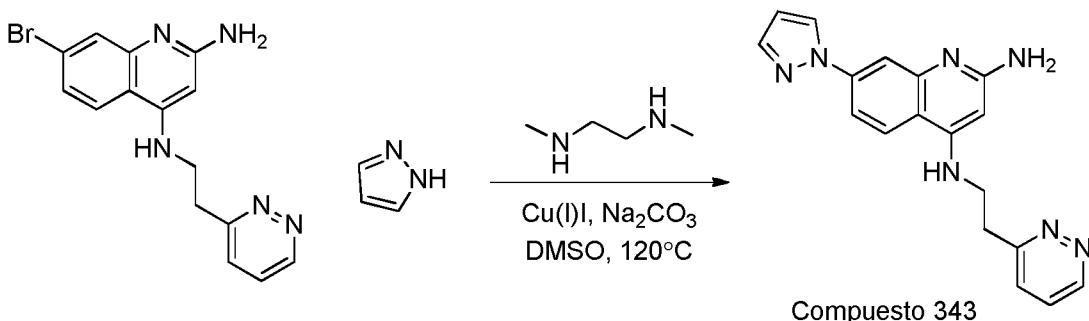
5 Etapa 1. Preparación de 7-bromo-N4-(2-(piridazin-3-il)ethyl)quinolin-2,4-diamina

A una mezcla homogénea de 7-bromo-4-cloroquinolin-2-amina (150 mg, 0,58 mmol) en NMP (2 ml), en un vial de reacción sellable, se agregó 2-piridazin-3-iletanamina (100 mg, 0,81 mmol), y luego, DIPEA (0,42 ml, 2,40 mmol). El vial se tapó, y la mezcla se agitó y se calentó a 120 °C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (Isco CombiFlash; columna flash de sílice de fase normal RediSep (24 g); MeOH en DCM; gradiente de 0-20 %) para obtener el compuesto del título como un residuo amarillo (101,4 mg; 45,5 % de rendimiento). Condiciones de LC/MS: Gradiente lineal de 2 % a 98 % de disolvente B durante 1,7 min; visualización UV a 220 nm; columna: BEH C18 2,1 mm x 50 mm; partícula de 1,7 um (calentado a una temp. de 50 °C); velocidad de flujo: 0,8 ml/min; fase móvil A: 100 % de agua, 0,05 % de TFA; fase móvil B: 100 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA. $T_r = 0,62$ min. MS (ES): $m/z = 344$ $[M+H]^+$.

Etapa 2. Preparación de 7-(1H-pirazol-3-il)-N4-(2-(piridazin-3-il)ethyl)quinolin-2,4-diamina (compuesto 340)

Una mezcla de 7-bromo-N4-(2-(piridazin-3-il)ethyl)quinolin-2,4-diamina (20 mg, 0,06 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-pirazol (24,80 mg, 0,13 mmol) y Cs_2CO_3 (56,8 mg, 0,17 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,2 ml), en un vial de reacción sellable, se roció con argón durante aproximadamente 10 minutos, luego se agregó aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (9,49 mg, 0,012 mmol). El vial se selló, y la reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío para retirar los volátiles, se disolvió en DMF, luego se purificó mediante HPLC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 0 % de B, 0-40 % de B durante 20 minutos, luego mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 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 mediante evaporación centrífuga para obtener el compuesto del título (9,7 mg; 47,5 % de rendimiento). RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,11 (d a, $J=3,1$ Hz, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 1H), 8,14 (d a, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,70 - 7,57 (m, 3H), 6,85 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,81 - 3,72 (m, integral distorsionada por supresión de agua), 3,33 (t a, $J=7,2$ Hz, integral distorsionada por supresión de agua). Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,50 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm). TR CL: 0,76 min. $M/Z= 332,12$.

Ejemplo III-15: Preparación de 7-(1H-pirazol-1-il)-N4-(2-(piridazin-3-il)ethyl)quinolin-2,4-diamina (compuesto 343)



A una mezcla de 7-bromo-N4-(2-(piridazin-3-il)etil)quinolin-2,4-diamina (20 mg, 0,06 mmol) en DMSO anhídrico (2,9 ml), en un vial de reacción sellable, se agregaron 1H-pirazol (7,91 mg, 0,12 mmol) y yoduro de cobre(I) (22,13 mg, 0,12 mmol), y luego, Na_2CO_3 (24,63 mg, 0,23 mmol). La mezcla homogénea se roció con argón durante

5 aproximadamente 5 minutos, y luego se agregó N,N'-dimetiletilendiamina (0,02 ml, 0,19 mmol). El vial se tapó, y la reacción se calentó a 120 °C con agitación. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DMSO, luego se purificó mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: XBridge 10 C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: un mantenimiento de 0 minutos a 5 % de B, 5-45 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; velocidad de flujo: 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 mediante evaporación centrífuga para obtener el compuesto del título (7,5 mg; 37,2 % de rendimiento). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (d a, J =3,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J =2,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J =9,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,41 - 7,23 (m, 1H), 6,74 - 6,50 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 3,77 - 3,59 (m, integral distorsionada por supresión de agua), 3,30 (t a, J =7,0 Hz, 2H). 15 Condiciones de LC/MS: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B a 100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,50 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: MS y UV (220 nm). TR CL: 0,83 min. M/Z= 332,12.

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

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

25 Las células THP-1 se adquirieron de American Type Culture Collection y se subcultivaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 que contenía FBS al 10 % inactivado con calor, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomicina (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), y se mantuvieron en la fase log antes de la configuración experimental. Antes del experimento, las THP-1 se trataron con PMA (Forbol 12-miristato 30 13-acetato) (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) durante 24 horas. El día del experimento, el medio se retiró, y las células unidas se trataron con tripsina durante 2 minutos, luego las células se recogieron, se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se centrifugaron, se volvieron a suspender en FBS al 2 % inactivado con calor con RPMI a una concentración de 1×10^6 células/ml, y se colocaron 100 μl en una placa de 96 pocillos. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se agregaron al medio de cultivo para alcanzar la concentración deseada (por ejemplo, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 o 0,1 μM). Las células se incubaron con compuestos durante 4 horas. Se recogió el sobrenadante libre de células y se evaluó la producción de IL-1 β mediante ELISA. Se hizo pasar un vehículo solo de control de manera concurrente con cada experimento. La concentración de DMSO final fue 1 %. Los compuestos presentaron un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1 β en células THP-1 diferenciadas con PMA.

40 40 Medición de la producción de IL-1 β en células THP-1 diferenciadas con PMA (procedimiento alternativo)

Las células THP-1 se adquirieron de American Type Culture Collection y se subcultivaron de acuerdo con las 45 instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 que contenía FBS al 10 % inactivado con calor, penicilina (100 unidades/ml), estreptomicina (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), HEPES (10 mM) y piruvato de sodio (1mM) se mantuvieron en la fase log antes de la configuración experimental. Antes del experimento, las 50 células THP-1 se trataron con PMA (Forbol 12-miristato 13-acetato) (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) durante la noche. El día del experimento, el medio se retiró, y las células unidas se trataron con tripsina durante 2 minutos, luego las células se recogieron, se lavaron con PBS (solución salina amortiguada con fosfato), se convirtieron en gránulos mediante 55 centrifugación y se volvieron a suspender en FBS al 2 % inactivado con calor con RPMI a una concentración de 50.000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos. Se recogió el sobrenadante libre de células y se evaluó la producción de IL-1 β mediante ELISA. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se agregaron al medio de cultivo para alcanzar la concentración deseada (por ejemplo, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 o 0,1 μM). Las células se incubaron con compuestos durante 2 horas. Se hizo pasar un vehículo solo de control de manera concurrente con 55 cada experimento. La concentración de DMSO final fue 1 %. Los compuestos presentaron 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 de hTRF (Segundo procedimiento alternativo)

5 Se agregaron diluciones en serie de compuestos en DMSO a placas de 384 pocillos de bajo volumen a 100 nL/cavidad usando un dispensador acústico ECHO 550 (Labcyte) para alcanzar la concentración inicial final de 10 μ M en un ensayo.

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

15 Despues de 2 horas de incubación, las placas celulares se centrifugaron durante 5 minutos a 1200 rpm. Mediante Felix (CyBio), se transfirieron 8 μ l del sobrenadante a placas blancas de bajo volumen de 384 pocillos ProxiPlate. (Perkin Elmer, 6008230). Se usó un kit de hTRF de IL1beta humano para analizar el sobrenadante (CISBIO, 62HIL1BPEG). Se siguieron las instrucciones del kit para preparar la curva estándar de IL1Beta, y luego los anticuerpos del kit se diluyeron 1:40 en vez de 1:20 como indicaba el kit. Una vez combinados, los anticuerpos se agregaron a las placas, 5 μ l/pocillo. Las placas se sellaron y se incubaron a 4 °C durante la noche. Luego se leyeron las placas en un Perkin Elmer EnVision a 665/615 nm usando el láser de hTRF. Los compuestos presentaron un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1 β .

20 25 Medición de la producción de IL-1 β – ensayo de sangre humana

30 Se agregaron diluciones en serie de compuestos en DMSO a placas de 384 pocillos de bajo volumen a 100 nL/cavidad usando un dispensador acústico ECHO 550 (Labcyte) para alcanzar la concentración inicial final de 10 μ M en un ensayo.

35 Se pretrató sangre venosa humana obtenida de donantes sanos con LPS (Invivogen, N.º Cat tlr1-eblps) a 1 ng/ml durante 4 horas a 37 °C en una incubadora humidificada con 95 % de aire/5 % de CO₂. Se agregó sangre cebada a la placa del compuesto y se incubó durante 4 horas más a 37 °C. La IL-1beta en los sobrenadantes se midió mediante AlphLISA kit (N.º 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 sangre cebada pero no tratada como valor inicial.

40 45 Medición de la producción de IL-1 β – Protocolo de hTRF de ratón

50 Los macrófagos de ratón inmortalizados derivados de ratones C57BL/6 se obtuvieron de Ericka Latz, University of Bonn/University of Massachusetts Worcester, MA. Las células se recogieron usando tripsina al 0,05 % y se lavaron con PBS. Las células se colocaron en placas a 30.000 células por pocillo en 25 μ l en DMEM (Gibco, 11965) enriquecido con FBS al 2 % y se incubaron durante 10 minutos a 37 °C y 5 % de CO₂. Se agregó LPS-EB (Invivogen, tlr-eblps) a una concentración final de 200 ng/ml a 5 μ l/pocillo, y las células se incubaron durante 2 horas a 37 °C y 5 % de CO₂.

55 Se agregaron diluciones en serie de compuestos en DMSO a células en placas de 384 pocillos de bajo volumen a 60 nL/pocillo usando un dispensador acústico ECHO 550 (Labcyte) para alcanzar la concentración inicial final de 50 μ M en un ensayo y se incubaron con compuestos durante 2 horas más a 37 °C y 5 % de CO₂.

60 Despues de 2 horas de incubación, las placas celulares se centrifugaron durante 5 minutos a 1200 rpm. Mediante Felix (CyBio), se transfirieron 8 μ l del sobrenadante a placas blancas de bajo volumen de 384 pocillos ProxiPlate. (Perkin Elmer, 6008230). Se usó un kit de hTRF de IL1beta humano para analizar el sobrenadante (CISBIO, 62MIL1BPEH). Se siguieron las instrucciones del kit para preparar la curva estándar de IL1Beta, (los anticuerpos del kit se diluyeron 1:40 en vez de 1:20 como indicaba el kit). Una vez combinados, los anticuerpos se agregaron a las placas a 5 μ l/cavidad. Las placas se sellaron y se incubaron a 4 °C durante la noche. Se leyeron las placas en un Perkin Elmer EnVision a 665/615 nm usando el láser de hTRF. Luego se convirtieron los datos a pg/ml de IL1Beta. Los compuestos presentaron un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1 β .

65 60 Ensayos *in vitro* de indicadores de fijación a TLR7 y TLR8

65 Se agregaron células HEK-Blue humanas con crecimiento logarítmico que coexpresan un gen TLR7 o TLR8 y un gen indicador SEAP (fosfatasa alcalina embrionica secretada; Invivogen, San Diego, CA) inducible con NF- κ B/AP1 a los pocillos individuales de una placa de 384 pocillos (15.000 células por 20 μ l por pocillo) y se mantuvieron durante 24 h a 37 °C, 5 % de CO₂. Los compuestos o DMSO de prueba se distribuyeron en pocillos separados al día

siguiente usando tecnología de manipulación de líquidos acústica (100 nl por pocillo), y, posteriormente, las células se incubaron durante 18 h a 37 °C, 5 % de CO₂. La producción de SEAP celular se midió usando un instrumento de lectura de placas Envision 30 minutos después de agregar el reactivo Quanti-Blue recién preparado (siguiendo las instrucciones del fabricante; Invivogen, San Diego, CA) a las reacciones de células HEK-Blue TLR Nf-*κ*B-SEAP. La 5 totalidad de los valores de CE₅₀ (concentración efectiva máxima media) se determinó usando software de análisis de datos registrados. Valor de CE₅₀ normalizado = valor absoluto determinado al establecer el 100 % Ymáx usando valores de RLU (unidad de luz relativa) como patrones de referencia de células tratadas con 50 µM del patrón de referencia.

10 La Tabla 1 incluye datos biológicos de compuestos que se evaluaron usando uno o más de los procedimientos anteriores. Referencias para los intervalos de actividad: A = ≤1 µM; B = >1 µM, ≤20 µM; C = >20 µM, ≤100 µM; D = >100 µM; E: <50 % de actividad a 50 µM.

Tabla 1

COMP. N.º	NLRP3 hIL1B Cl ₅₀ (µM)	Agonista de TLR7 CE ₅₀ (µM)	Agonista de TLR8 CE ₅₀ (µM)
128	0,10	D	D
132	0,53	D	D
133	0,30	D	D
134	0,29	D	D
141	0,63	D	D
144	0,48	D	D
149	0,14	D	D
157	0,73	D	D
160	2,76	D	D
161	0,15	D	D
162	2,49	D	D
171	0,38	E	D
173	0,28	D	D
176	0,70	D	D
201	5,05	D	D
202	1,89	D	D
220	0,57	D	D
221	0,52	D	D
228	0,16	D	D
232	0,23	D	D
235	0,86	D	D
245	1,34	D	D
246	0,17	D	D
247	0,48	D	D
248	0,33	D	D
250	1,72	D	D
251	0,37	D	D
261	0,14	D	D
262	0,12	D	D
275	0,20	D	D
276	0,52	D	D
277	0,22	D	D
282	5,66	D	D
283	1,70	D	D
285	1,56	D	D
290	1,00	D	D

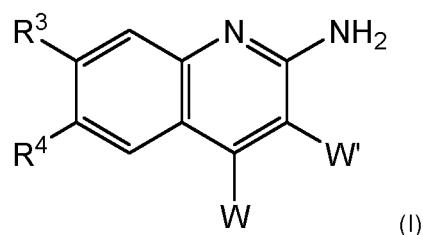
(continuación)

COMP. N.º	NLRP3 hIL1B Cl ₅₀ (µM)	Agonista de TLR7 CE ₅₀ (µM)	Agonista de TLR8 CE ₅₀ (µM)
292	0,34	D	D
295	0,31	D	D
299	0,65	D	D
301	1,01	D	D
302	0,05	D	D
304	0,37	D	D
309	0,42	D	D
313	0,11	D	D
316	0,56	D	D
317	0,69	D	D
318	0,07	D	D
327	4,66	D	D
333	1,31	D	D
340	0,73	D	D
343	0,61	D	D

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (I), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este:

5



en donde:

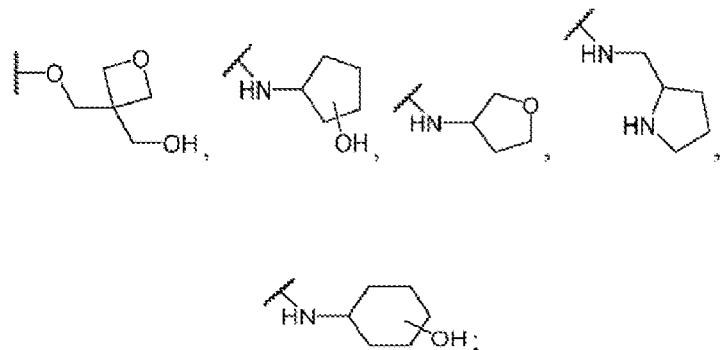
10

W' es H;

W se selecciona independientemente de: -O-CH₂CH(OH)(CH₂OH), -NH-(CH₂)₃₋₄-OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-CH(CH₃)OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-C(CH₃)₂OH, -O-(CH₂)₁₋₂-(pirazolilo), -NH-(CH₂)₁₋₂-(pirazolilo), -NH-(CH₂)₁₋₂-(pirimidinilo), -NH-(CH₂)₁₋₂-(piridazinilo), -NH-(CH₂)₁₋₂-CF₂(piridilo),

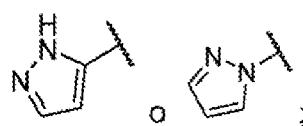
15

y



20

R³ es independientemente



25

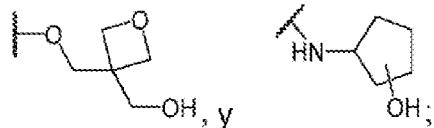
y
R⁴ es independientemente H o F.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este, en donde:

30

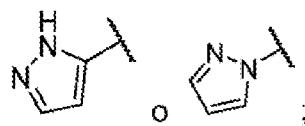
W' es H;

W se selecciona independientemente de: -O-CH₂CH(OH)(CH₂OH), -NH-(CH₂)₃₋₄-OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-CH(CH₃)OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-C(CH₃)₂OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-(pirazolilo) y,



35

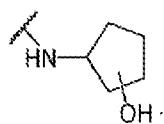
R³ es independientemente



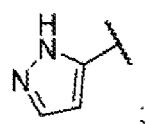
5 y
R⁴ es independientemente H o F.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este, en donde:

10 W es H;
W se selecciona independientemente de: -O-CH₂CH(OH)(CH₂OH), -NH-(CH₂)₃₋₄-OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-CH(CH₃)OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-C(CH₃)₂OH, -NH-(CH₂)₁₋₂-(pirazolilo) y

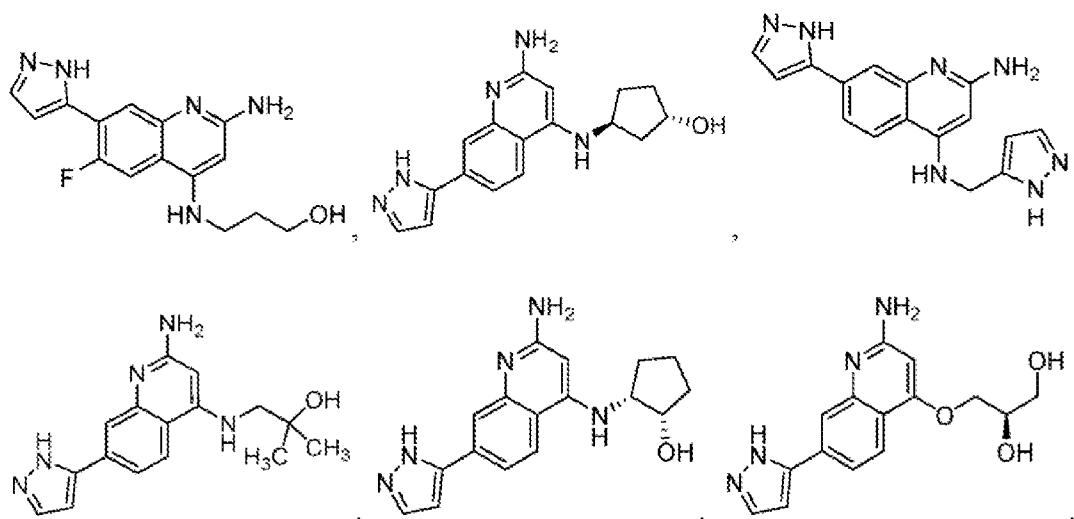


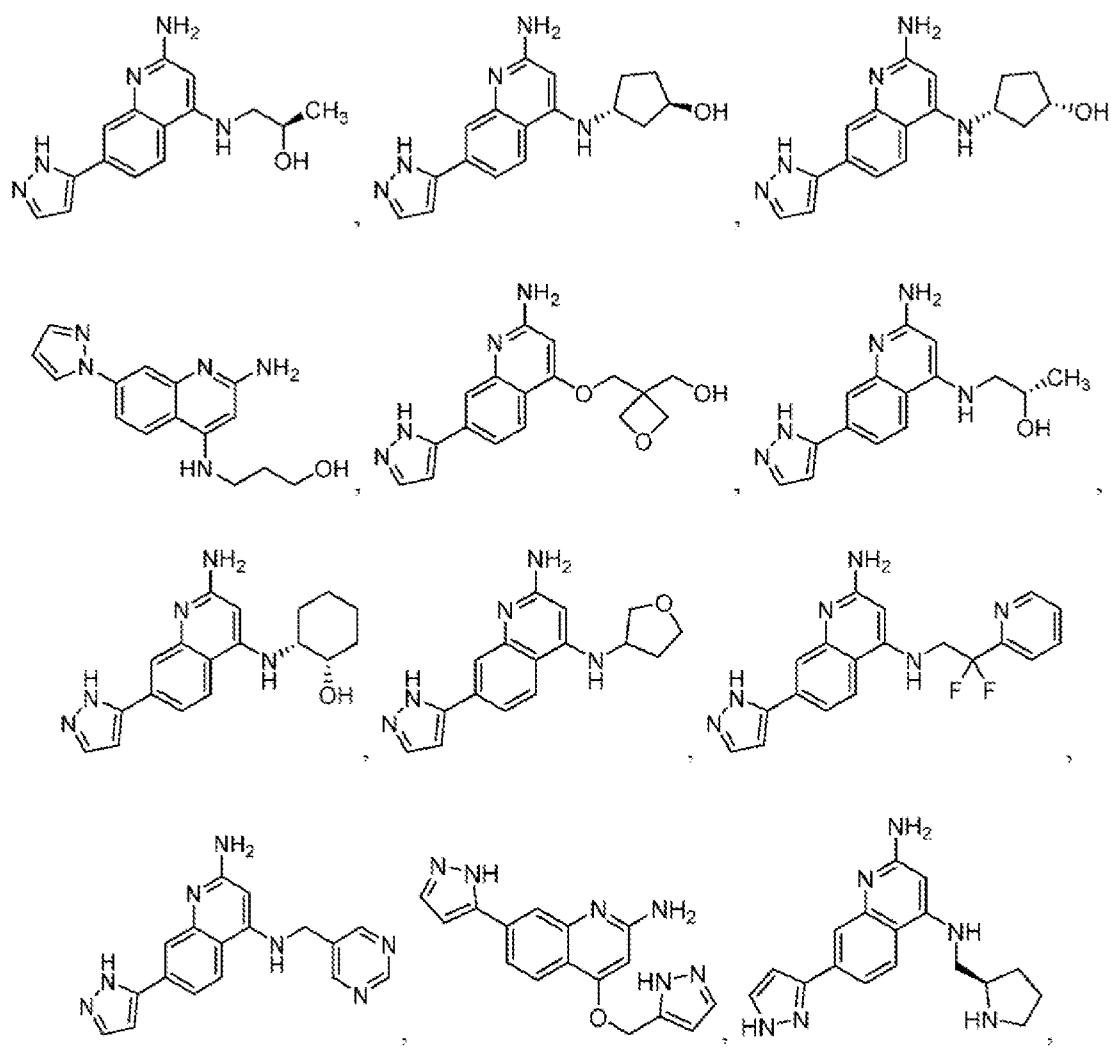
15 R³ es



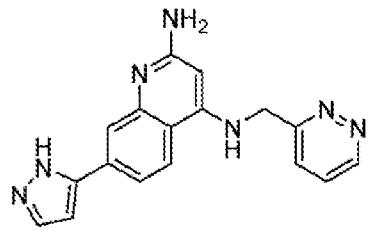
20 y
R⁴ es independientemente H o F.

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





y

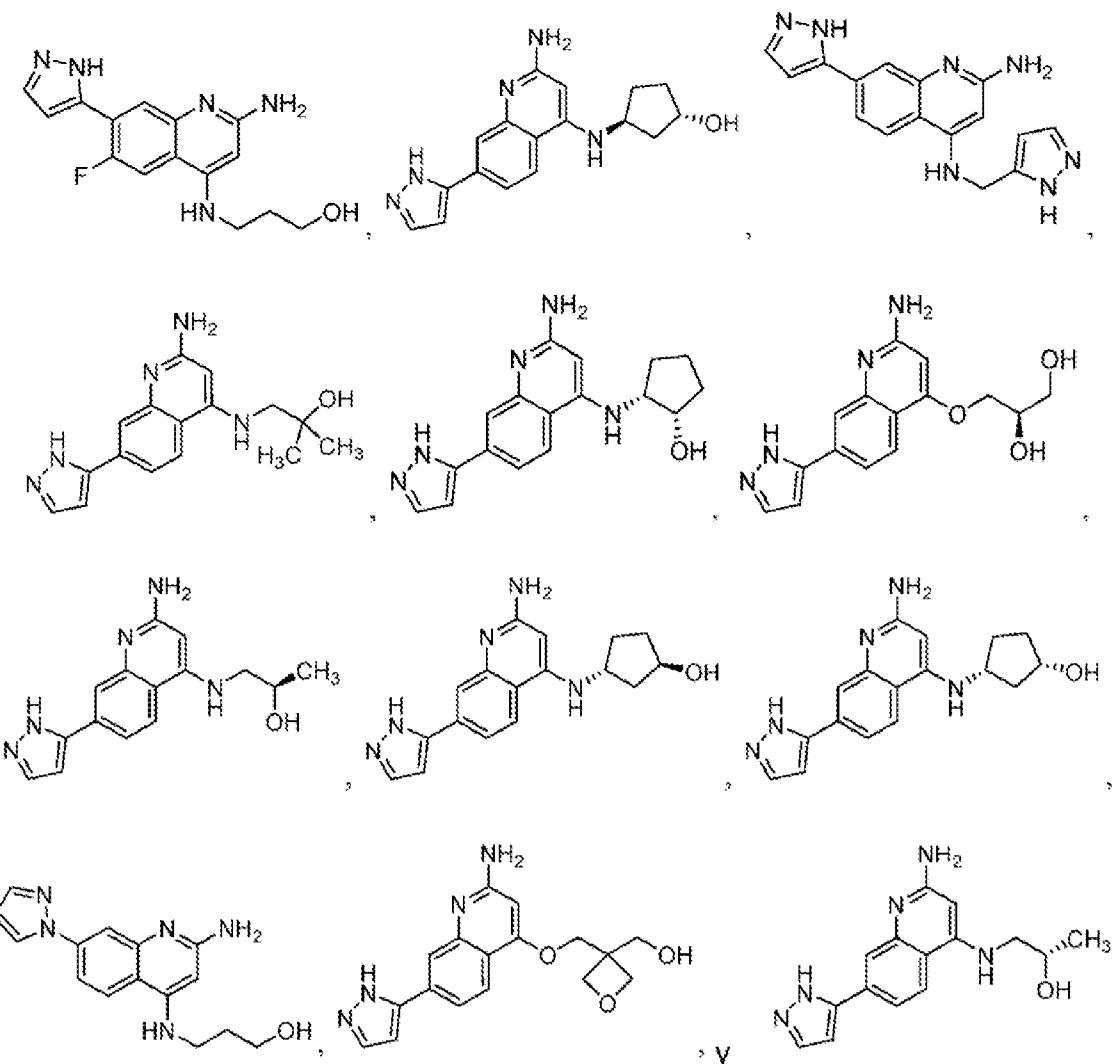


5

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

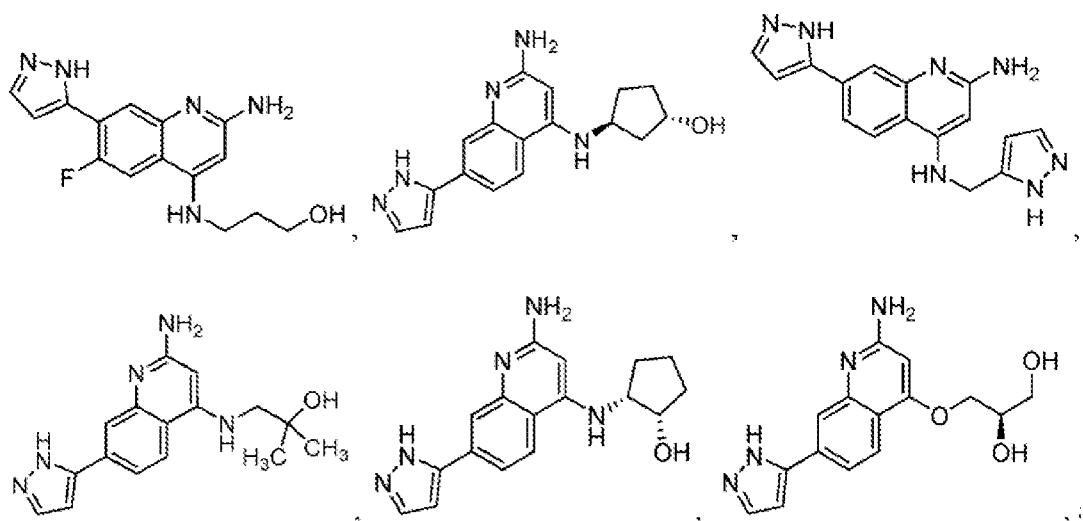
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto se selecciona de:

10

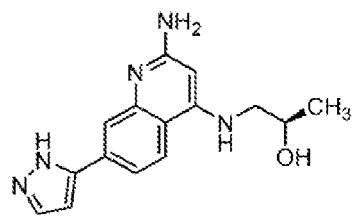


o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

5 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto se selecciona de:

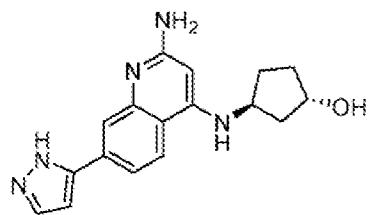


y



5 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

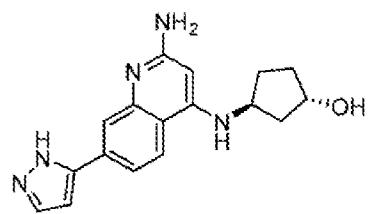
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



10

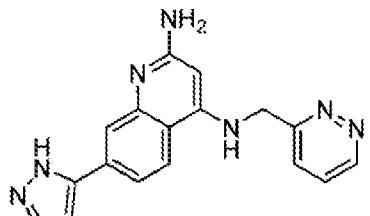
o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



15

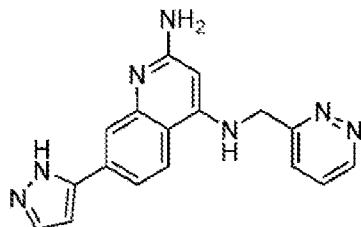
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



20

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

5 12. Un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para usar como medicamento.

10 13. Un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para usar en el tratamiento del cáncer.

15 14. El compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este, o una composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona de leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer de apéndice, tumor teratoide/rabdoide, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer óseo, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumor bronquial, tumor carcinoide, tumor cardíaco, cáncer de cuello uterino, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasia mieloproliferativa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, tumor de células germinales, leucemia de tricoleucocitos, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, cáncer de hipofaringe, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia mielógena crónica, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer de faringe, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de 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 30 15. El compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este o una composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en donde el cáncer es un tipo de cáncer resistente al tratamiento.

35 40 16. El compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este, o una composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

45 17. El compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este, o una composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama con receptor hormonal positivo, cáncer rectal o de colon con microsatélites estables, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

50 18. El compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este, o una composición farmacéutica para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en donde el compuesto se administra en combinación con uno o más tratamientos contra el cáncer adicionales.

19. El compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este, o una composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el uno o más tratamientos contra el cáncer adicionales comprenden cirugía, radioterapia, quimioterapia, tratamiento con toxinas, inmunoterapia, crioterapia o terapia génica, o una combinación de estos.

55 20. El compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este, o una composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el tratamiento adicional contra el cáncer comprende uno o más agentes seleccionados de cisplatino, carboplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, oxaliplatino; azatioprina, mercaptoperquina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, taxol, paclitaxel, docetaxel; irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido,

actinomicina, antraciclinas, doxorrubicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, epirrubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, leuprolidine, goserelina, triptorelina, histrelina, bicalutamida, flutamida, nilutamida, abciximab, adalimumab, alemtuzumab, atlizumab, basiliximab, belimumab, bevacizumab, brentuximab vedotin, canakinumab, cetuximab, certolizumab pegol, daclizumab, denosumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, golimumab, ibritumomab tiuxetan, infliximab, ipilimumab, muromonab-CD3, natalizumab, ofatumumab, omalizumab, palivizumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tocilizumab, tositumomab, trastuzumab, interleucina 2 (IL-2), indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), IL- 10, factor- β de crecimiento transformante (TGF β), CD39, CD73 adenosina-CD39-CD73, y CXCR4-CXCL12.

5

10 21. El compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este, o una composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el tratamiento adicional contra el cáncer comprende uno o más agentes seleccionados de nivolumab, pembrolizumab, PDR001, MEDI-0680, cemiplimab, JS001, BGB-A317, INC001, 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, INC024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, bavituximab, CC-90002, bevacizumab, MNRP1685A, ipilimumab, MK-1308, AGEN-1884 y tremelimumab.

15

20 22. El compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un estereoisómero de este, o una composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el tratamiento adicional contra el cáncer comprende uno o más agentes seleccionados de nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab.