

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 122**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2019** **PCT/US2019/028823**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2019** **WO19209896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2019** **E 19727780 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2023** **EP 3784670**

54 Título: **Moduladores de NLRP3**

30 Prioridad:

25.04.2018 US 201862662240 P
16.08.2018 US 201862764818 P
28.03.2019 US 201962825044 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ZHANG, YONG;
GAVAI, ASHVINIKUMAR V.;
DONNELL, ANDREW F.;
GHOSH, SHOMIR;
ROUSH, WILLIAM R.;
SIVAPRAKASAM, PRASANNA;
SEITZ, STEVEN P. y
MARKWALDER, JAY A.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 971 122 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

La presente divulgación presenta entidades químicas (por ejemplo, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable) que modulan (por ejemplo, agonizan o agonizan parcialmente) la proteína NLRP3 que son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno en el que un aumento de la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o al avance y/o al estado refractario al tratamiento de la afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cánceres con baja infiltración de linfocitos T) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

15 Antecedentes

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

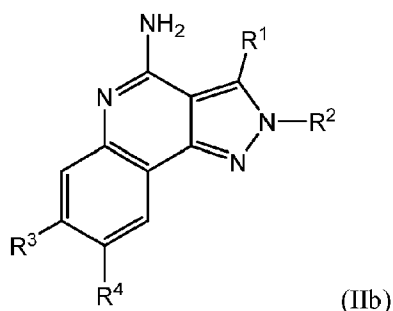
Las NLRP representan una subfamilia de los NLR que incluyen un dominio de pirina y están constituidos por proteínas tales como NLRP1, NLRP3, NLRP4, NLRP6, NLRP7 y NLRP12. Se cree que las NLRP están implicadas en la formación de complejos multiproteicos denominados inflammasomas (véase, por ejemplo, Chaput,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

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

CN 104418867A divulga compuestos tal como inhibidores de PI3K/mTOR, procesos para la preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y un medicamento que comprende los compuestos para tratar una enfermedad asociada con PI3K/mTOR. N. Oumata *et al* (*PLoS One*, 2013, 8, e72112) divulga un agonista de receptores de tipo Toll imiquimod que es activo contra priones. Hari Prasad Kokatla *et al* (*Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 1179) divulga actividades agonistas de receptores 8 de tipo Toll en tiazolo[4,5-c]quinolinas modificadas en C2, C4 y C8. WO 2006/093514 divulga compuestos de tiazoloquinolina y tiazolonaftiridina que tienen un sustituyente arilo o arilalquilenilo en la posición 6, 7, 8 o 9 que son útiles en la modulación de la biosíntesis de citocinas. El documento WO 2006/029223 divulga un método para estimular la respuesta inmunitaria de recién nacidos usando agonistas de TLR8. El documento WO 00/06577 divulga tiazolo-, oxazolo- y selenazolo[4,5-c]quinolin-4-aminas útiles en el tratamiento de enfermedades virales y neoplásicas. El documento WO 2017/184746 divulga entidades químicas que modulan NLRP3. El documento WO 2017/184735 divulga entidades químicas que modulan NLRP3 y TLR7 y/o TLR8.

Sumario

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



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

- 5 Se encuentran también dentro del alcance de la invención sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros y solvatos de los compuestos de Fórmula (I).

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

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

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

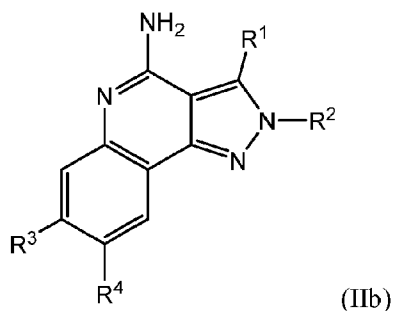
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más agentes.

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

Descripción detallada

Compuestos de la invención

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



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

R¹ es, en cada aparición, independientemente:

- (i) H;
- (ii) halo;
- (iii) X-R⁵, en donde X es alquileo C₁₋₆ y R⁵ es H, OH, ciano, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)OR^a, -NR^bR^c o -C(O)NR^bR^k;
- (iv) alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 6 F;
- (v) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0 a 6 F;
- (vi) (alquilen C₁₋₃)-arilo, en donde el arilo está sustituido con 0 a 3 R^d; o
- (vii) (alquilen C₁₋₃)-heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 R^d;

R² es, en cada aparición, independientemente:

- (i) H;
 (ii) $-Y-R^6$;
 (iii) $-C(O)-Y-R^6$;
 en donde:

- Y es independientemente alquileo C_{1-8} sustituido con de 0 a 4 R^e ; y R^6 se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$, $-SO_2$ (alquilo C_{1-4}) y heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d ;

(iv) $-(Y^1)_n-Y^2-(Y^3)_p-R^7$, en donde:

- n es independientemente 0, 1 o 2;
- p es independientemente 0 o 1;
- cada uno de Y^1 e Y^3 es, independientemente, alquileo C_{1-3} sustituido con de 0 a 2 R^e ;
- Y^2 es independientemente cicloalquileo C_{3-6} sustituido con de 0 a 4 R^g , o heterocicloalquileo que incluye 3-8 átomos en el anillo, en donde 1-2 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$ y O, y en donde el heterocicloalquileo está sustituido con de 0 a 4 R^g , y
- R^7 es H, OH, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ o heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, y en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 4 R^g ;

o

(v) $-Z^1-Z^2-Z^3-R^8$, en donde:

- Z^1 es alquileo C_{1-3} sustituido con de 0 a 6 F;
- Z^2 es $-N(R^f)-$, $-O-$ o $-S-$;
- Z^3 es alquileo C_{2-5} sustituido con de 0 a 6 F; y
- R^8 es OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ o heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d ;

R^3 es independientemente $-(alquilen C_{0-3})-(heteroarilo de 5 miembros)$ en donde el heteroarilo incluye de 2 a 4 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre: N, $N(R^f)$, y S, y está sustituido con 0 a 3 R^g ;

R^4 se selecciona independientemente entre: H, halo, ciano, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $-C(O)OH$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$, $-SO_{1-2}R^h$ y alquilo C_{1-4} sustituido con de 0 a 2 R^e ;

R^a es, en cada aparición, independientemente:

- (i) alquilo C_{1-6} sustituido con de 0 a 3 R^e ;
- (ii) $-(alquileo C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-6})$, en donde el cicloalquilo está sustituido con de 0 a 4 R^g ;
- (iii) $-(alquilen C_{0-3})-(heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo)$, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre $N(R^f)$, O y $S(O)_{0-2}$, en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 4 R^g ;
- (iv) $-(alquilen C_{0-3})-(arilo C_{6-10})$, en donde el arilo está sustituido con de 0 a 5 R^d ; o
- (v) $-(alquilen C_{0-3})-(heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo)$, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d ;

R^b es, en cada aparición, independientemente H o R^a ;

R^c se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^k$, $-S(O)_{1-2}R^h$, alquilo C_{1-6} sustituido con de 0 a 2 R^e , $-(alquilen C_{0-3})-(fenilo sustituido con de 0 a 4 R^n)$, y $-(alquilen C_{0-3})-(heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo)$, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^n ;

como alternativa, R^b y R^c , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido forma heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre $N(R^f)$, O y S, y en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 4 R^g ;

R^d se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, OH, ciano, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $-C(O)(alquilo C_{1-4})$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(alquilo C_{1-4})$, $-NR^bR^k$, $-N(R^m)(C(O)(alquilo C_{1-4}))$, $-N(R^m)(C(O)O(alquilo C_{1-4}))$, $-C(O)NR^bR^k$, $-S(O)_{1-2}R^h$, $-S(O)_{1-2}NR^bR^j$, alquilo C_{1-6} sustituido con de 0 a 2 R^e y $-(alquileo C_{0-3})-R^p$;

R^e se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, OH, ciano, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^h$, $-NR^bR^c$ y $-CONR^bR^k$;

R^f se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-C(O)(alquilo C_{1-4})$,

$-\text{C}(\text{O})(\text{haloalquilo } \text{C}_{1-4}), -\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4}), -\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k, -\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^h$ y $-(\text{alquilen } \text{C}_{0-3})\text{-fenilo}$;

R^g es, en cada aparición, independientemente oxo o R^d ;

R^h se selecciona, en cada aparición, independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0 a 2 R^n , haloalquilo C_{1-4} y $-(\text{alquilen } \text{C}_{0-3})\text{-R}^p$;

R^j y R^m son, en cada aparición, independientemente H o alquilo C_{1-4} ;

R^k se selecciona, en cada aparición, independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y $-(\text{alquilen } \text{C}_{0-2})\text{-fenilo}$;

R^n se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, OH, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NR}^l\text{R}^k$ y $-\text{CONR}^l\text{R}^k$; y

R^p se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de 0 a 4 alquilo C_{1-4} ; heterociclilo que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S, en donde el heterociclilo está sustituido con 0 a 4 alquilo C_{1-4} seleccionado independientemente; fenilo sustituido con 0 a 3 R^n ; y heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 R^n .

En una realización, R^6 es independientemente: OH, OR^a , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^k$ o heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d .

En una realización, R^b se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} y $-(\text{alquilen } \text{C}_{0-3})\text{-R}^p$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIb):

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

R^1 es, en cada aparición, independientemente:

(i) H;

(ii) halo;

(iii) X-R^5 , en donde X es un alquilen C_{1-6} sin ramificar y R^5 es H, OH, ciano, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^k$;

(iv) (alquilen C_{1-3})-arilo, en donde el arilo está sustituido con 0 a 3 R^d ; o

(v) (alquilen C_{1-3})-heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 R^d ;

R^2 es, en cada aparición, independientemente:

(i) H;

(ii) $-\text{Y-R}^6$;

(iii) $-\text{C}(\text{O})\text{-Y-R}^6$;

en donde:

• Y es independientemente alquilen C_{1-8} sustituido con de 0 a 4 R^e ; y

• R^6 es, en cada aparición, independientemente: OH, OR^a , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^k$ o heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d ;

(iv) $-(\text{Y}^1)_n\text{-Y}^2\text{-(Y}^3)_p\text{-R}^7$, en donde:

• cada uno de n y p es independientemente 0 o 1;

• cada uno de Y^1 e Y^3 es, independientemente, alquilen C_{1-3} sustituido con de 0 a 2 R^e ;

• Y^2 es independientemente cicloalquilen C_{3-6} sustituido con de 0 a 4 R^g , o heterocicloalquilen que incluye 3-8 átomos en el anillo, en donde 1-2 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f) y O, y en donde el heterocicloalquilen está sustituido con de 0 a 4 R^g , y

• R^7 es H, OH, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^k$ o heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, y en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 4 R^g ;

o

(v) $-\text{Z}^1\text{-Z}^2\text{-Z}^3\text{-R}^8$, en donde:

• Z^1 es alquilen C_{1-3} sustituido con de 0 a 6 F;

• Z^2 es $-\text{N}(\text{R}^f)-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;

• Z^3 es alquilen C_{2-5} sustituido con de 0 a 6 F; y

• R^8 es OH, OR^a , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^k$ o heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en

donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d;

R⁴ se selecciona independientemente entre: H, halo, ciano, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)OH, -C(O)OR^a, -NRⁱR^k, -C(O)NRⁱR^k, -SO₁₋₂R^h y alquilo C₁₋₄ sustituido con de 0 a 2 R^e;

R^a es, en cada aparición, independientemente:

(i) alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 2 R^e;

(ii) -(alquilen C₀₋₃)-cicloalquilo C₃₋₆, en donde el cicloalquilo está sustituido con de 0 a 4 R^g;

(iii) -(alquilen C₀₋₃)-heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N(R^f), O y S, en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 4 R^g;

(iv) -(alquilen C₀₋₃)-(arilo C₆₋₁₀), en donde el arilo está sustituido con de 0 a 5 R^d; o

(v) -(alquilen C₀₋₃)-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d;

R^b es, en cada aparición, independientemente H o R^a;

R^c se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, -C(O)R^a, -C(O)OR^a,

-C(O)NRⁱR^k, -S(O)₁₋₂R^h, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 2 R^e, -(alquilen C₀₋₃)-(fenilo sustituido con de 0 a 4 Rⁿ), o -(alquilen C₀₋₃)-heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 Rⁿ;

como alternativa, R^b y R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido forma heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N(R^f), O y S, y en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 4 R^g;

R^d se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, OH, ciano, alquilen C₂₋₆, alquilen C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -NRⁱR^k, -N(R^m)(C(O)(alquilo C₁₋₄), -N(R^m)(C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NRⁱR^k, -S(O)₁₋₂R^h, -S(O)₁₋₂NR^hR^j, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 2 R^e y -(alquilen C₀₋₃)-R^p;

R^e se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, OH, ciano, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)OR^a, -OC(O)R^h, -NR^bR^c y -CONR^bR^k;

R^f se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NRⁱR^k, -S(O)₁₋₂R^h y -(alquilen C₀₋₃)-fenilo;

R^g es, en cada aparición, independientemente oxo o R^d;

R^h se selecciona, en cada aparición, independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquilen C₀₋₃)-R^p;

Rⁱ y R^m son, en cada aparición, independientemente H o alquilo C₁₋₄;

R^k se selecciona, en cada aparición, independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y -(alquilen C₀₋₂)-fenilo;

Rⁿ se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -NRⁱR^k y -CONRⁱR^k; y

R^p se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de 0 a 4 alquilo C₁₋₄; heterociclilo que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S, en donde el heterociclilo está sustituido con 0 a 4 alquilo C₁₋₄ seleccionado independientemente; fenilo sustituido con 0 a 3 Rⁿ; y heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 Rⁿ.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIb), o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en donde:

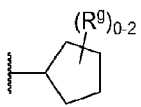
R³ es independientemente -(alquilen C₀₋₃)-(heteroarilo de 5 miembros) en donde el heteroarilo incluye de 2 a 4 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre: N, N(R^f), y S, y está sustituido con 0 a 3 R^g; y

R⁶ es, en cada aparición, independientemente: OH, OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR^bR^c, -C(O)NR^bR^k o heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d.

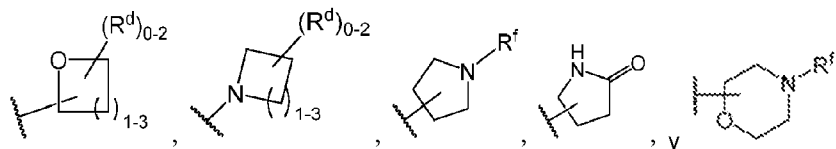
En un tercer aspecto, dentro del alcance del primer o del segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIb) o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona, en cada aparición, independientemente entre H, halo y alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 3 F, -Y-R⁶, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OR^a, -(CH₂)₀₋₂-Y²-R⁷, y



Y es independientemente alquilen C_{1-6} sustituido con de 0 a 3 R^e ;
 R^3 es, en cada aparición, independientemente -(alquilen C_{0-2})-(heteroarilo de 5 miembros) en donde el heteroarilo incluye de 2 a 4 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre: N, N(R^f), y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 2 R^g ;
 R^4 se selecciona, en cada aparición, independientemente entre H, halo y alquilo C_{1-4} ;
 $-Y^2-R^7$ se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0 a 2 R^d ,



R^a es, en cada aparición, independientemente:

- (i) alquilo C_{1-6} sustituido con de 0 a 3 R^e ;
- (ii) cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de 0 a 2 R^g ;
- (iii) -(alquilen C_{0-2})-heterociclilo que incluye de 4 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N(R^f), O y S, en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 3 R^g ;
- (iv) -(alquilen C_{0-2})-(arilo C_{6-10}), en donde el arilo está sustituido con de 0 a 3 R^d ; o
- (v) -(alquilen C_{0-2})-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d ;

R^b es, en cada aparición, independientemente H o R^a ;

R^c se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^k$, $S(O)_2R^h$, alquilo C_{1-6} sustituido con de 0 a 2 R^e , -(alquilen C_{0-3})-(fenilo sustituido con de 0 a 4 R^n), y -(alquilen C_{0-3})-heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^n ;

como alternativa, R^b y R^c , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido forma heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N(R^f), O y S, y en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 3 R^g ;

R^d se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: OH, halo, CN, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $-C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), NH_2 , N(alquilo C_{1-4})₂, $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), benzoxi, alquilo C_{1-4} sustituido con de 0 a 2 R^e , fenilo y heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 2 R^n ;

R^e se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, OH, CN, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $-CONH_2$ y $-CONH$ (alquilo C_{1-4});

R^f se selecciona, en cada aparición, independientemente entre H, alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ alquilo C_{1-4} y $-C(O)$ (haloalquilo C_{1-4});

R^g es, en cada aparición, independientemente oxo o R^d ;

R^h es independientemente alquilo C_{1-4} sustituido con 0 a 2 R^n , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo;

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

R^k se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y fenilo; y

R^n se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

En una realización, R^b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y -(alquilen C_{0-2})-fenilo.

En una realización, R^e se selecciona independientemente entre: halo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .

En una realización, R^f se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y $-C(O)$ alquilo C_{1-4} .

En una realización, R^g es independientemente OH o alcoxi C_{1-4} .

En una realización, R^h es independientemente alquilo C_{1-4} o fenilo.

En un cuarto aspecto, dentro del alcance del primer, segundo o tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIb), o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona, en cada aparición, independientemente entre H, halo y alquilo C_{1-4} ;

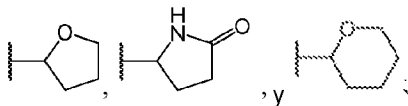
R^2 se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, $-(CH_2)_{1-3}-R^6$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}OR^a$ y $-(CH_2)_1-$.

$2-Y^2-R^7$;

R^3 es independientemente $-(\text{alquilen } C_{0-2})-(\text{heteroarilo de 5 miembros})$ en donde el heteroarilo incluye de 2 a 4 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre: N, $N(R^f)$, y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 2 R^g ;

R^4 se selecciona, en cada aparición, independientemente entre H, halo y alquilo C_{1-4} ;

$-Y^2-R^7$ se selecciona independientemente entre



R^a es, en cada aparición, independientemente:

(i) alquilo C_{1-6} sustituido con de 0 a 2 R^e ;

(ii) cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de 0 a 2 R^g ;

(iii) $-(\text{alquilen } C_{0-2})-(\text{heterociclilo que incluye de 4 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre } N(R^f), O \text{ y } S, \text{ en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 3 } R^g$;

(iv) $-(\text{alquilen } C_{0-2})-(\text{arilo } C_{6-10})$, en donde el arilo está sustituido con de 0 a 3 R^d ; o

(v) $-(\text{alquilen } C_{0-2})-(\text{heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre } N, N(R^f), O \text{ y } S, \text{ en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 } R^d$;

R^b se selecciona, en cada aparición, independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y $-(\text{alquilen } C_{0-2})-(\text{fenilo})$;

R^c se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^iR^k$, $S(O)_2R^h$, alquilo C_{1-6} sustituido con de 0 a 2 R^e , $-(\text{alquilen } C_{0-3})-(\text{fenilo sustituido con de 0 a 4 } R^n)$, y $-(\text{alquilen } C_{0-3})-(\text{heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre } N, N(R^f), O \text{ y } S, \text{ en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 } R^n$;

como alternativa, R^b y R^c , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido forma heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre $N(R^f)$, O y S, y en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 3 R^g ;

R^d se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, CN, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $-C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NHC(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, benzoxi, alquilo C_{1-4} sustituido con de 0 a 2 R^e y heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 2 R^n ;

R^e se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: F, Cl, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

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

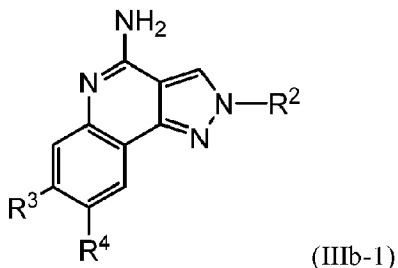
R^h es independientemente alquilo C_{1-4} o fenilo;

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

R^k se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y fenilo; y

R^n se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: F, Cl, alquilo C_{1-4} , y alcoxi C_{1-4} .

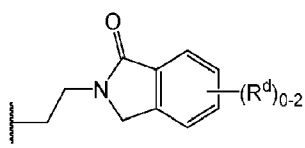
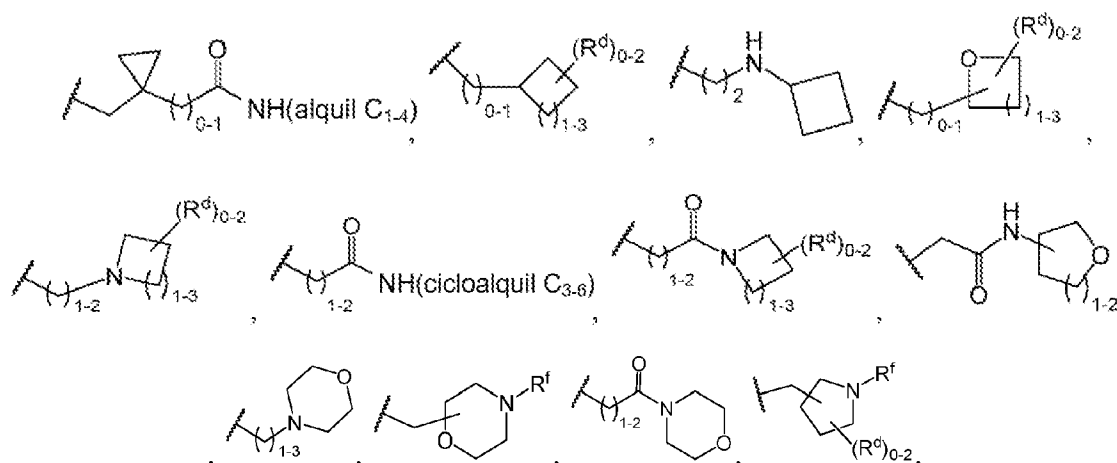
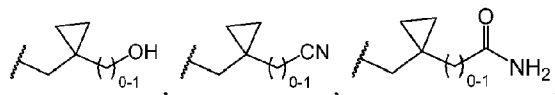
En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIIb-1):



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

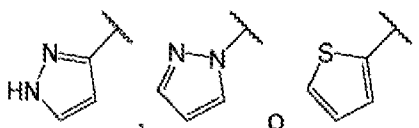
R^2 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0 a 3 F, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2F$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CF_3$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2CF_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCHF_2$, $-(CH_2)_{1-3}OCF_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-5}OH$, $-(CH_2)_{2-5}CN$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)CH_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(\text{alquil } C_{1-2})(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(\text{alcoxi } C_{1-4})(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(\text{alquilo } C_{1-4} \text{ sustituido con 0 a 2 } R^e)$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CH_2CH(OH)(CH_2)_{1-2}O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-(CH_2)_{1-2}O$.

$2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4} \text{ sustituido con 0 a 2 } \text{R}^e)$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{alquilo } \text{C}_{1-4} \text{ sustituido con 0 a 2 } \text{R}^e)$, $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-2})(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-6})$,



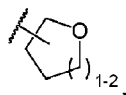
y $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -(heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S), y dicho heteroarilo está sustituido con 0 a 2 R^d;

R³ es independientemente



R⁴ es independientemente H o F;

R^a es independientemente alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 1 R^e, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0 a 2 R^d,



fenilo o heteroarilo seleccionado de oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo y pirazinilo, en donde dicho fenilo y heteroarilo están sustituidos con 0 a 2 R^d;

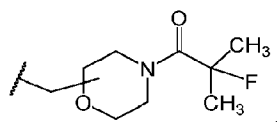
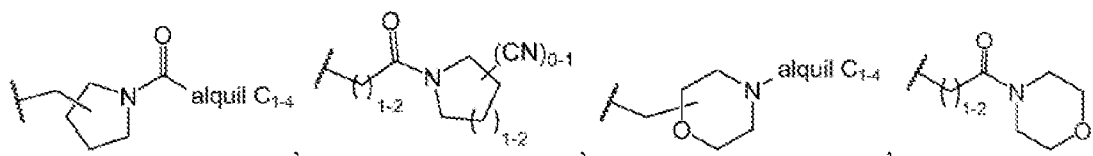
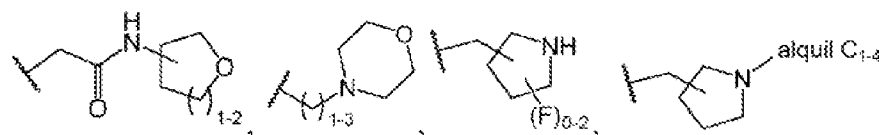
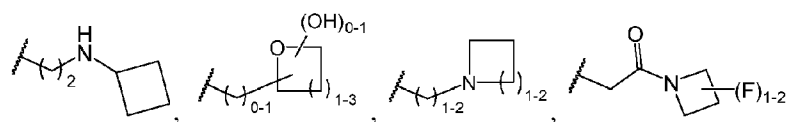
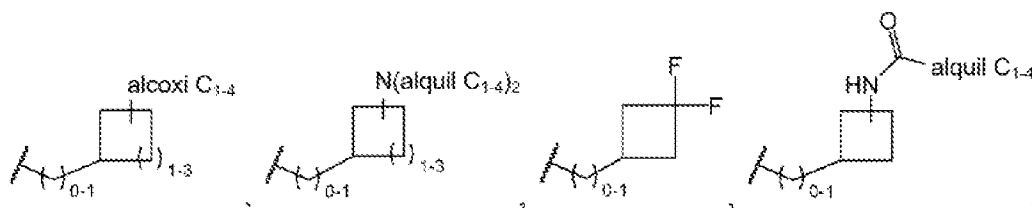
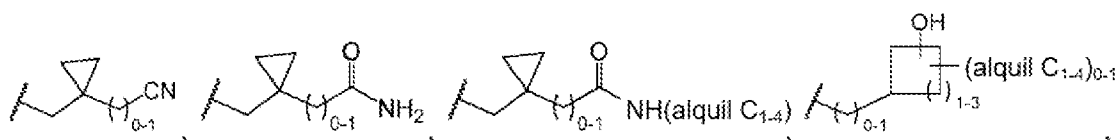
R^d se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: F, Cl, OH, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)(alquilo C₁₋₄) y fenilo;

R^e se selecciona independientemente entre F, OH y alcoxi C₁₋₄; y

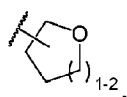
R^f se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄) y -C(O)(haloalquilo C₁₋₄).

En un sexto aspecto, dentro del alcance del quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIIb-1) o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^2 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0 a 3 F, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2F$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CF_3$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2CF_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCHF_2$, $-(CH_2)_{1-3}OCF_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-(CH_2)_{2-4}CN$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)CH_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(alquilo\ C_{1-2})(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(alcoxi\ C_{1-4})(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(alquilo\ C_{1-4}\text{ sustituido con }0\text{ a }1\ R^e)$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)O(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2O(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}O(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH_2CH(OH)(CH_2)_{1-2}O(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-(CH_2)_{2-3}NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{2-3}N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2CONH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(alquilo\ C_{1-4}\text{ sustituido con }0\text{ a }2\ R^e)$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_3)(alquilo\ C_{1-4}\text{ sustituido con }0\text{ a }2\ R^e)$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)(CH_2)_{0-1}C(O)NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)C(O)N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(alquilo\ C_{1-2})(CH_2)_2O(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{2-3}NHC(O)R^a$, $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)R^a$, $-CH_2C(CH_3)_2NHC(O)R^a$, $-(CH_2)_{2-3}S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH_2CH(CH_3)S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH_2CH(CH_3)NHS(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(cicloalquilo\ C_{3-6})$,



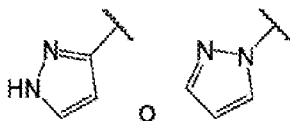
y $-(CH_2)_{1-2}(\text{heteroarilo})$, en donde el heteroarilo se selecciona entre imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, piridilo y piridazinilo, y el heteroarilo está sustituido con 0 a 2 R^d ; R^a es independientemente alquilo C_{1-4} sustituido con 0 a 1 R^e ,



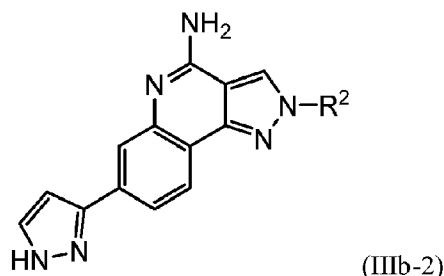
fenilo o heteroarilo seleccionado de oxazolilo, piridilo y pirazinilo, en donde dicho fenilo y heteroarilo están sustituidos con 0 a 2 R^d ; y

R^d se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: F, Cl, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} .

En un séptimo aspecto, dentro del alcance del quinto o sexto aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIIb-1) o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R^3 es independientemente

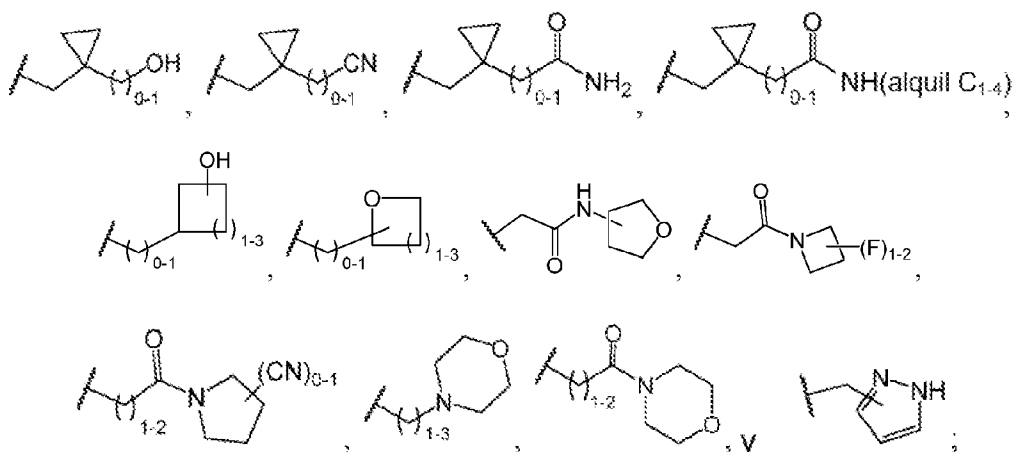


En un octavo aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIIb-2),



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

R^2 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0 a 3 F, $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-(CH_2)_{2-4}CN$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(alquilo\ C_{1-2})(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(alcoxi\ C_{1-2})(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(alquilo\ C_{1-4}\text{ sustituido con }0\text{ a }2\ R^e)$, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2CONH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)(CH_2)_{0-1}C(O)NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)C(O)N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(alquilo\ C_{1-4}\text{ sustituido con }0\text{ a }2\ R^e)$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_3)(alquilo\ C_{1-4}\text{ sustituido con }0\text{ a }2\ R^e)$, $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{2-3}S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH_2CH(CH_3)S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH_2CH(CH_3)NHS(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(cicloalquilo\ C_{3-6})$,



R^e se selecciona independientemente entre F, OH y alcoxi C_{1-4} .

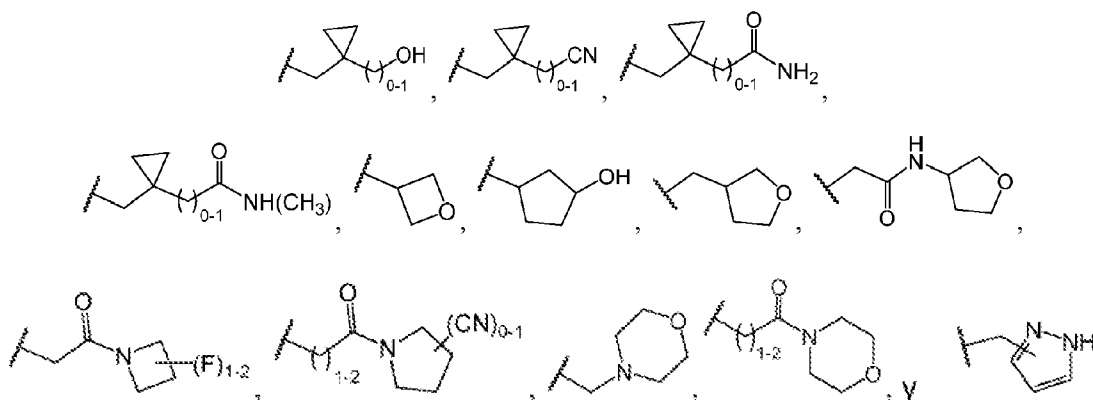
En un noveno aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIIb-2) o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^2 se selecciona independientemente entre H, $-CH_2CHF_2$, $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-(CH_2)_{2-4}CN$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH(OCH_3)CH_2OH$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$,

CH₂C(CH₃)₂CONH₂, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH(CH₃), -(CH₂)₁₋₂C(O)NH(CH₂CH₃), -(CH₂)₁₋₂C(O)NH(CH(CH₃)₂), -(CH₂)₀₋₁CH(CH₃)(CH₂)₀₋₁C(O)NH(CH₃), -(CH₂)₀₋₁CH(CH₃)C(O)NH(CH(CH₃)₂), -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₃)₂, -(CH₂)₀₋₁CH(CH₃)C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH(CH₂CHF₂), -CH(CH₃)C(O)NH(CH₂CHF₂), -C(CH₃)₂C(O)NH(CH₂CHF₂), -(CH₂)₁₋₂C(O)NH(CH₂)₂OH, -CH(CH₃)C(O)NH(CH₂)₂₋₃OH, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH(C(CH₃)₂CH₂OH), -(CH₂)₁₋₂C(O)NH(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₃)(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CH(CH₃)NHC(O)(CH₃), -(CH₂)₂₋₃S(O)₂CH₃, -(CH₂)₂₋₃S(O)₂CH₂CH₃, -(CH₂)₂₋₃NHS(O)₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)NHS(O)₂CH₃, -(CH₂)₂₋₃NHS(O)₂(ciclopropilo),

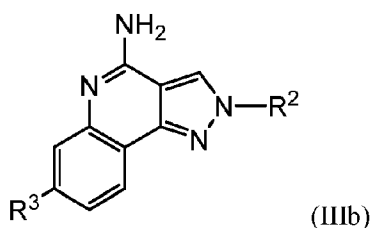
5

10



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

15

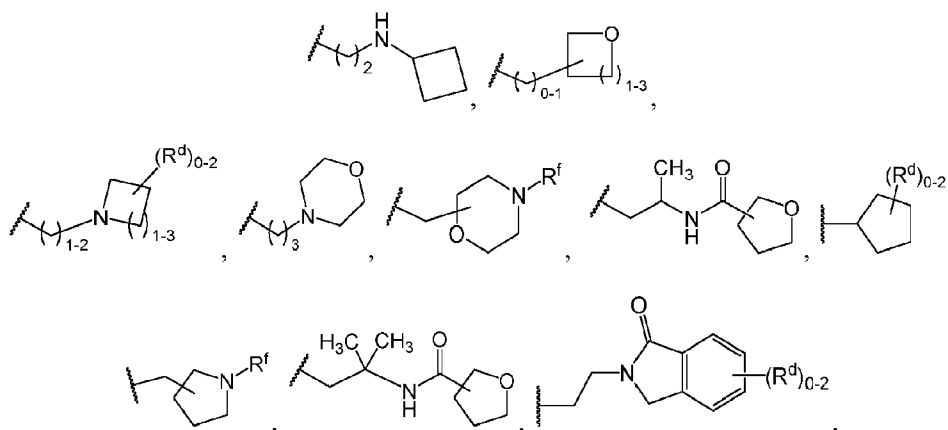


o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

20

R² se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 3 F, -(CH₂)₁₋₂CH(OH)CF₃, -CH₂CH(CH₃)NHC(O)(alquilo C₁₋₄), -CH₂C(CH₃)₂NHC(O)(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃NHC(O)R^a, -(CH₂)₂₋₃NHC(O)CF(CH₃)₂, -(CH₂)₂₋₃N(CH₃)C(O)R^a, -(CH₂)₂₋₃OH, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)OH, -(CH₂)₁₋₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH(CH₃)(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₂₋₄O(alquilo C₁₋₄), -CH₂CH(CH₃)NH₂, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -(CH₂)₂₋₃NH(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)₂₋₃NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃S(O)₂(alquilo C₁₋₄),

25

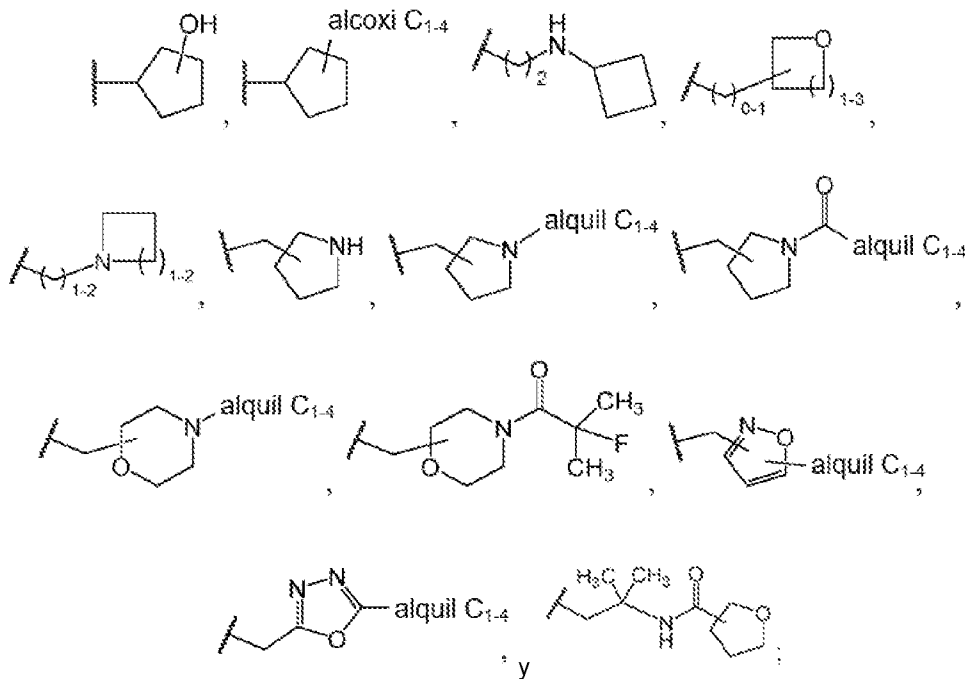


30

y -(CH₂)₁₋₃(heteroarilo), en donde heteroarilo se selecciona entre imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo y piridilo, y heteroarilo está sustituido con 0 a 2 R^d;
R³ es independientemente

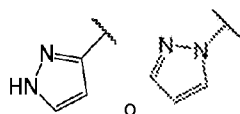
35

R² se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₂CHF₂, -(CH₂)₁₋₂CH(OH)CF₃, -CH₂C(CH₃)₂NHC(O)(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃NHC(O)R^a, -(CH₂)₂₋₃OH, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)OH, -(CH₂)₁₋₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH(CH₃)(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₂₋₄O(alquilo C₁₋₄), -CH₂CH(CH₃)NH₂, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -(CH₂)₂₋₃NH(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)₂₋₃NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃S(O)₂(alquilo C₁₋₄),



13

Fórmula (IIIb), o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
R³ es independientemente



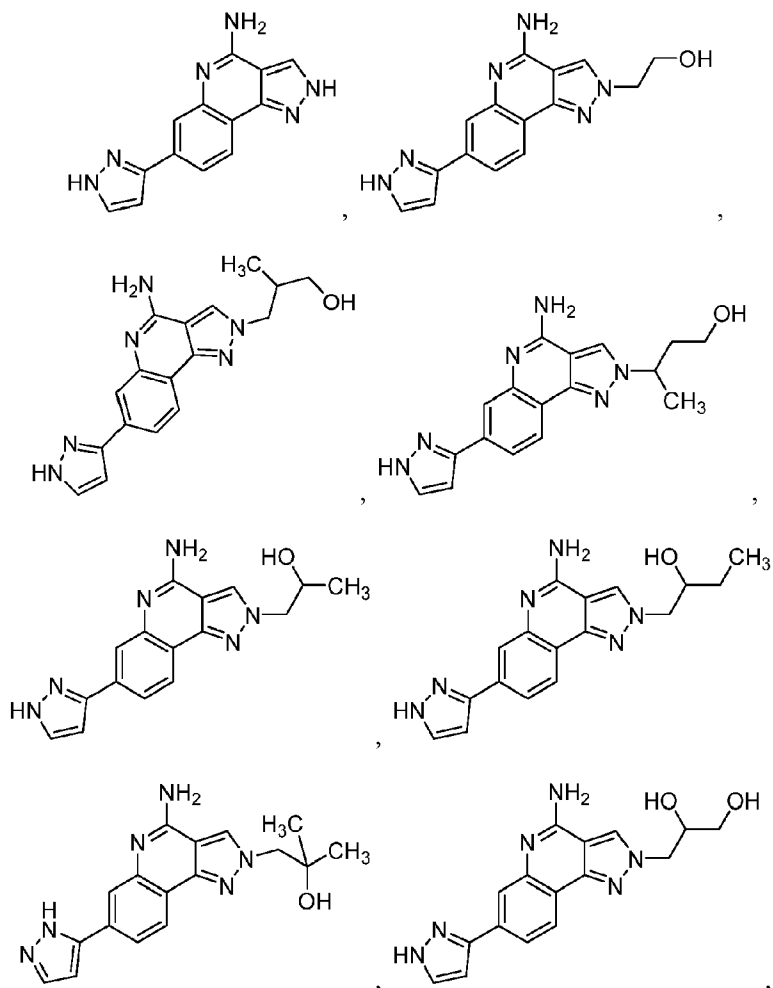
5 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ejemplificados o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

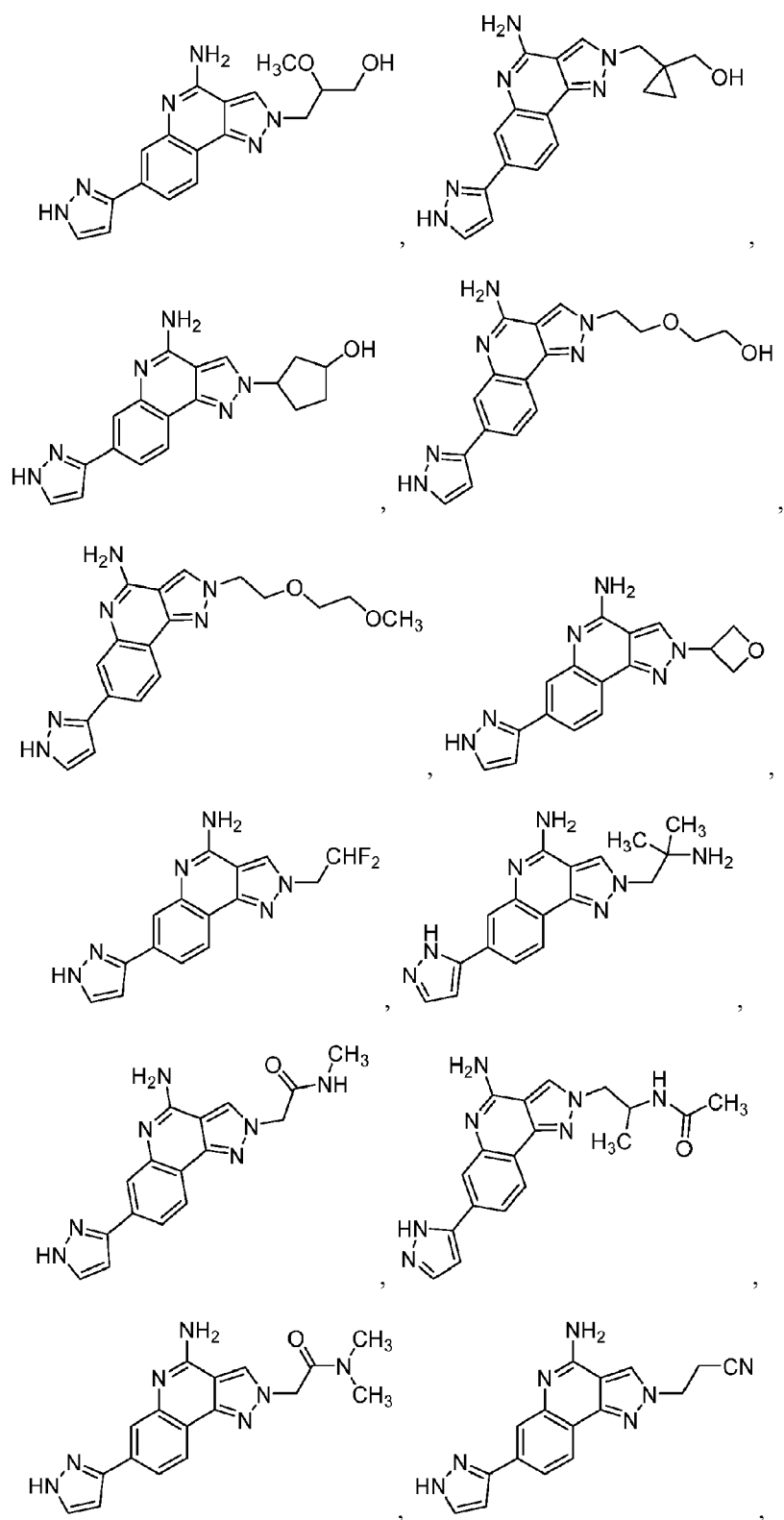
10 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 a 151 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

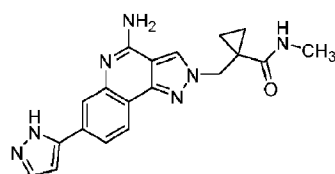
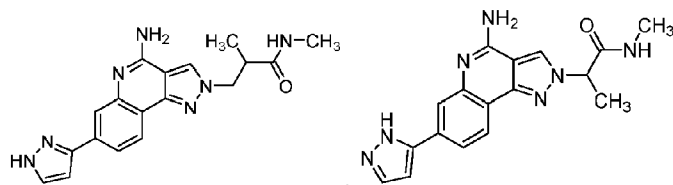
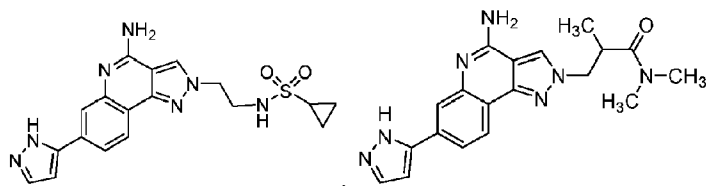
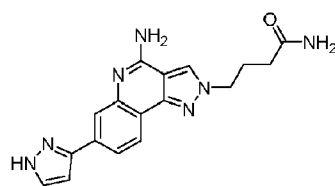
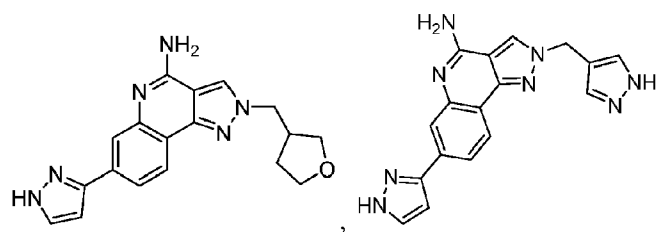
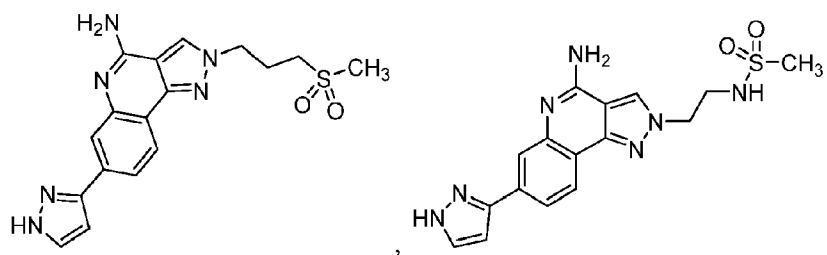
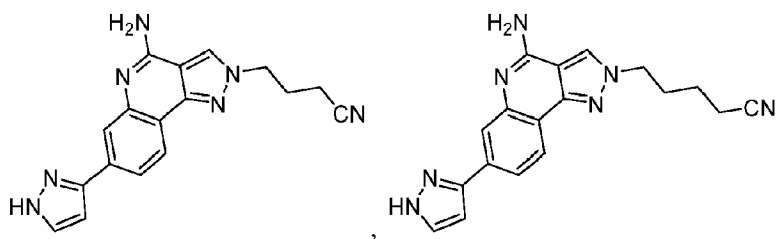
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 a 285 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 a 624 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre

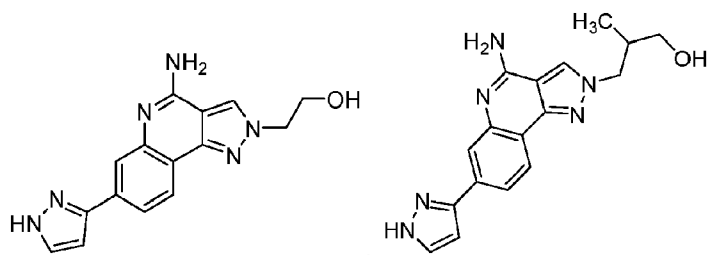




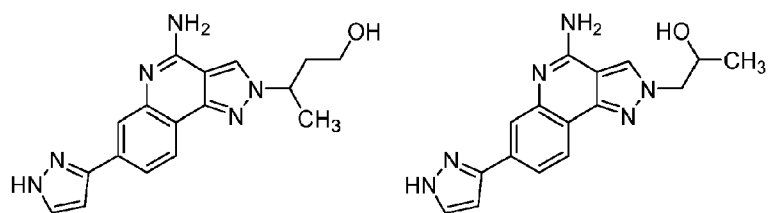


o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

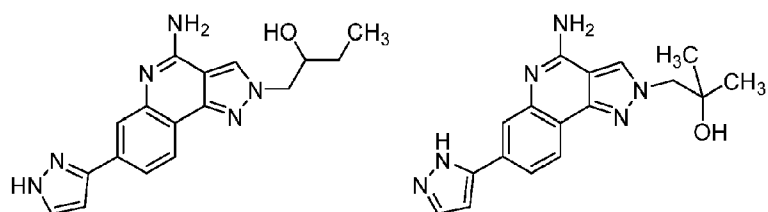
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre



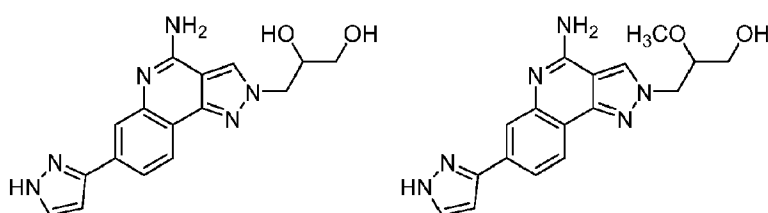
,



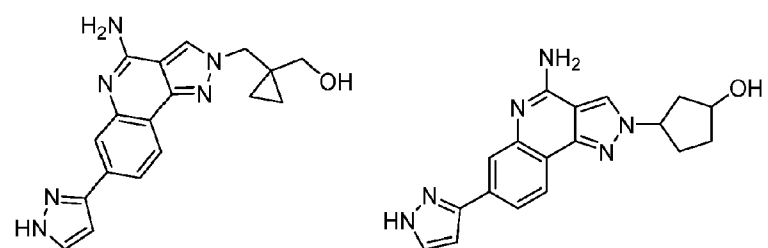
,



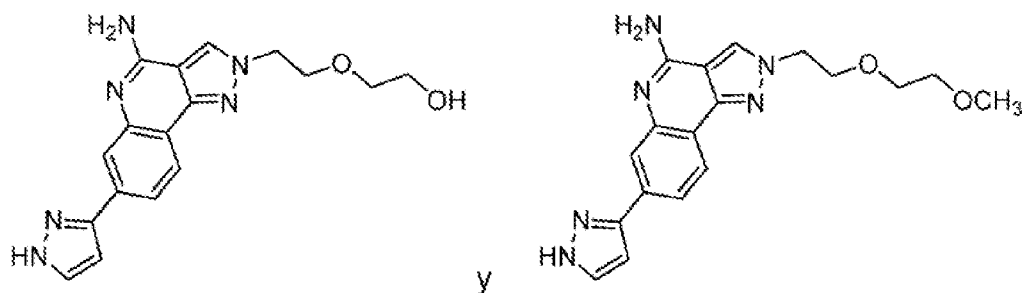
,



,



,

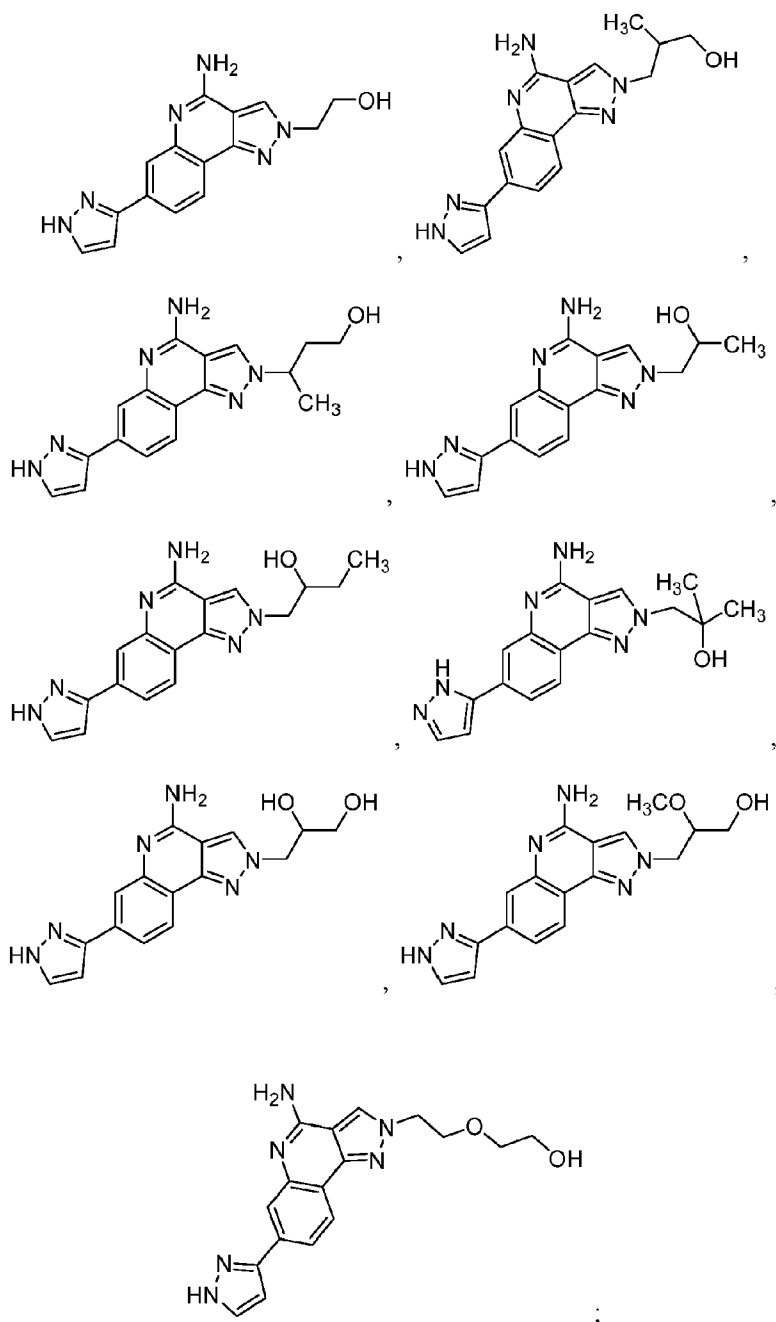


y

;

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

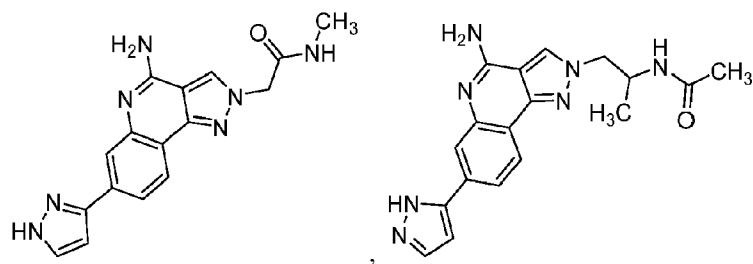
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre

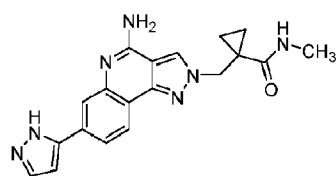
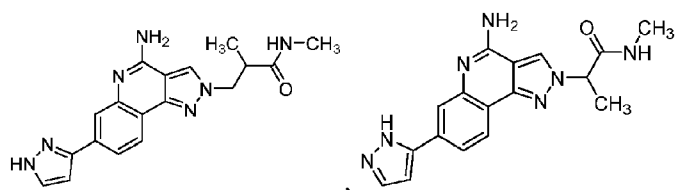
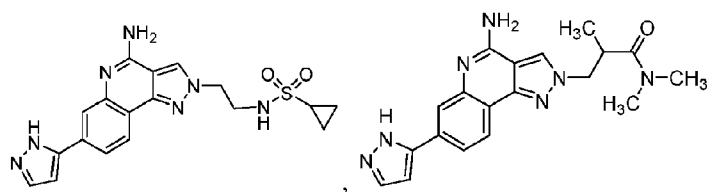
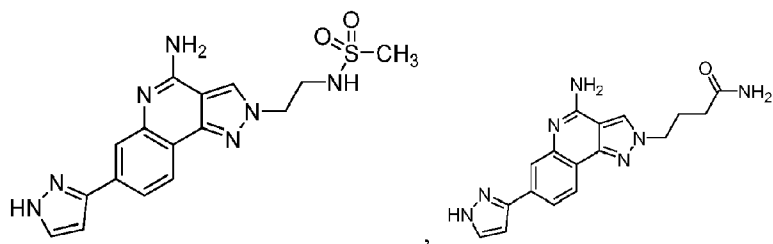
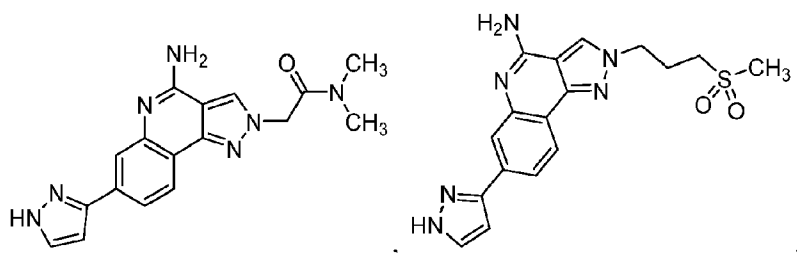


y

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre

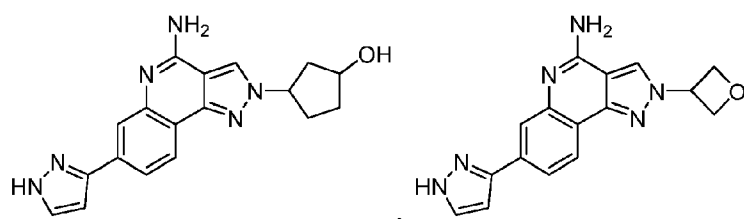
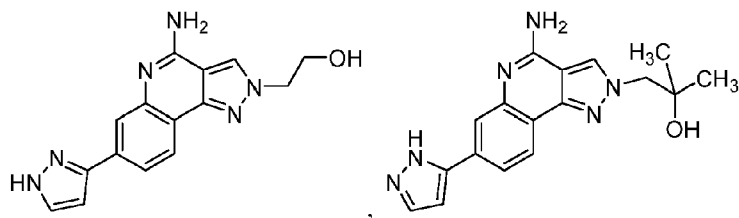


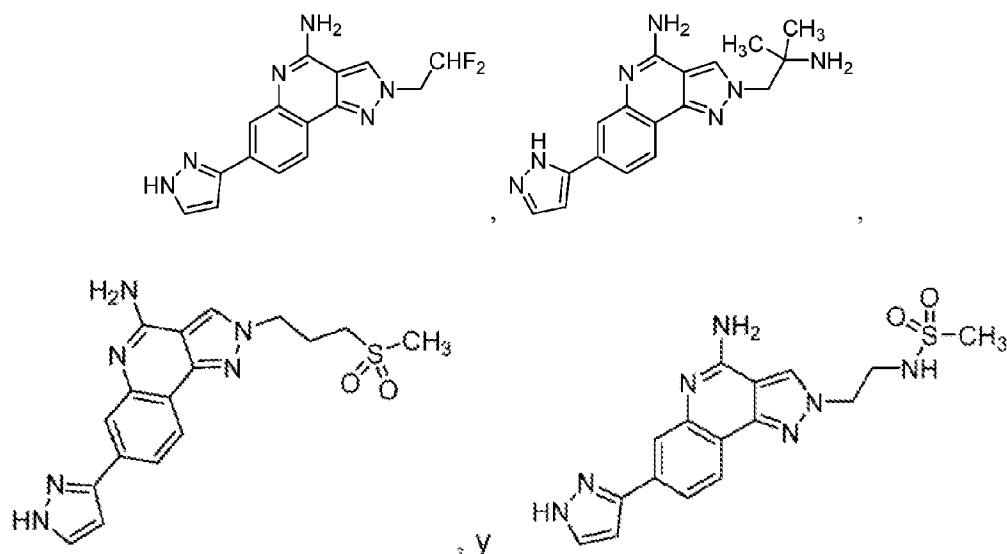


y

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre





5

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

10

En algunas realizaciones, R^1 es H o $X-R^5$, en donde X es un alquileo C_{1-6} sin ramificar y R^5 es H, OH, ciano, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$ o $-C(O)NR^bR^k$. En otras realizaciones, R^1 es H o halo. En otras realizaciones, R^1 es H. En otras realizaciones, R^1 es H o $X-R^5$, en donde X es un alquileo C_{1-6} sin ramificar y R^5 es H, OH, ciano, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$ o $-C(O)NR^bR^k$. En otras realizaciones, R^1 es (alquilen C_{1-3})-arilo, en donde el arilo está sustituido con 0 a 3 R^d ; o (alquilen C_{1-3})-heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 R^d . En otras realizaciones, R^1 es (alquilen C_{1-3})-arilo, en donde el arilo está sustituido con 0 a 3 R^d . En otras realizaciones, R^1 es (alquilen C_{1-3})-heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 R^d . En otras realizaciones, R^1 es H, halo o alquilo C_{1-4} . En otras realizaciones, R^1 es H, F o alquilo C_{1-4} .

15

20

En algunas realizaciones, R^2 es H, $-Y-R^6$ o $-C(O)-Y-R^6$; en donde: Y es independientemente alquileo C_{1-8} sustituido con de 0 a 4 R^e ; y R^6 se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$, $-SO_2$ (alquilo C_{1-4}) y heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d . En otras realizaciones, R^2 es $-Y-R^6$ o $-C(O)-Y-R^6$. En otras realizaciones, R^2 es $-(Y^1)_n-Y^2-(Y^3)_p-R^7$, en donde: cada uno de n y p es independientemente 0 o 1; cada uno de Y^1 e Y^3 es, independientemente, alquileo C_{1-3} sustituido con de 0 a 2 R^e ; Y^2 es independientemente cicloalquileo C_{3-6} sustituido con de 0 a 4 R^g , o heterocicloalquileo que incluye 3-8 átomos en el anillo, en donde 1-2 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$ y O, y en donde el heterocicloalquileo está sustituido con de 0 a 4 R^g y R^7 es H, OH, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ o heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, y en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 4 R^g . En otras realizaciones, R^2 es $-Z^1-Z^2-Z^3-R^8$, en donde: Z^1 es alquileo C_{1-3} sustituido con de 0 a 6 F; Z^2 es $-N(R^f)-$, $-O-$ o $-S-$; Z^3 es alquileo C_{2-5} sustituido con de 0 a 6 F; y R^8 es OH, OR^a , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^k$ o heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^f)$, O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d .

25

30

35

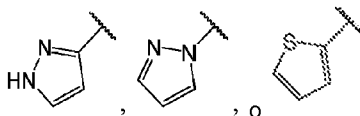
40

En algunas realizaciones, R^2 es H, $-(CH_2)_{1-3}-R^6$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}OR^a$ o $-(CH_2)_{1-2}-Y^2-R^7$. En otras realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_{1-3}-R^6$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}OR^a$ o $-(CH_2)_{1-2}-Y^2-R^7$. En otras realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_{2-3}-R^6$. En otras realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_2-NHC(O)R^a$.

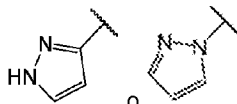
45

En algunas realizaciones, R^3 es $-(alquilen C_{0-3})-(heteroarilo de 5 miembros)$ en donde el heteroarilo incluye de 2 a 4 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre: N, $N(R^f)$ y S, y está sustituido con 0 a 3 R^g . En otras realizaciones, R^3 es $-(alquilen C_{0-2})-(heteroarilo de 5 miembros)$ en donde el heteroarilo incluye de 2 a 4 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos en el anillo

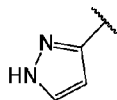
se seleccionan cada uno independientemente entre: N, N(R^f) y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 2 R^g. En otras realizaciones, R³ es heteroarilo de 5 miembros en donde el heteroarilo incluye de 3 a 4 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 2 heteroátomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre: N, NH y S. En otras realizaciones, R³ es



En otras realizaciones, R³ es



En otras realizaciones, R³ es



En algunas realizaciones, R⁴ es H, halo o alquilo C₁₋₄. En otras realizaciones, R⁴ es H, F o alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, R⁶ es OH, OR^a, -NR^bR^c, -C(O)NR^bR^k o heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d.

El experto en la materia reconocerá que algunas estructuras químicas descritas en este documento pueden estar representadas en papel por una o más formas de resonancia; o pueden existir en una o más formas tautoméricas, incluso cuando cinéticamente, el experto reconoce que dichas formas tautoméricas representan únicamente una parte muy pequeña de una muestra de un compuesto o compuestos de este tipo. Dichos compuestos se contemplan claramente dentro del alcance de la presente divulgación, aunque dichas formas de resonancia o tautómeros no estén representados explícitamente en el presente documento.

Otros aspectos y realizaciones de la invención

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

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

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

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

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

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

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

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

La entidad química puede administrarse junto con una o más terapias adicionales contra el cáncer (por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia con toxinas, inmunoterapia, crioterapia o genoterapia, o una combinación de las mismas; por ejemplo, terapias contra el cáncer que incluyen la administración de uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más) agentes adicionales contra el cáncer. Los ejemplos no limitantes de agentes adicionales contra el cáncer (agentes quimioterápicos) se seleccionan de un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida y/o oxaliplatino); un antimetabolito (por ejemplo, azatioprina y/o mercaptopurina); un terpenoide (por ejemplo, un alcaloide de la vinca y/o un taxano; por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina y/o vindesina, taxol, paclitaxel y/o docetaxel); una topoisomerasa (por ejemplo, una topoisomerasa de tipo I y/o una topoisomerasa de tipo 2); por ejemplo, camptotecinas, tales como irinotecán y/o topotecán; amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido); un antibiótico citotóxico (por ejemplo, actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina y/o mitomicina); una hormona (por ejemplo, un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante; por ejemplo, leuprolidina, goserelina, triptorelina, histrelina, bicalutamida, flutamida y/o nilutamida); un anticuerpo (por ejemplo, Abciximab, Adalimumab, Alemtuzumab, Atlizumab, Basiliximab, Belimumab, Bevacizumab, Bretuximab vedotina, Canakinumab, Cetuximab, Ceertolizumab pegol, Dacizumab, Denosumab, Eculizumab, Efalizumab, Gemtuzumab, Golimumab, Ibritumomab tiuxetano, Infliximab, Ipilimumab, Muromonab-CD3, Natalizumab, Ofatumumab, Omalizumab, Palivizumab, Panitumumab, Ranibizumab, Rituximab, Tocilizumab, Tositumomab y/o Trastuzumab); un agente antiangiogénico; una citocina; un agente trombotico; un agente inhibidor del crecimiento; un agente antihelmintico; y un inhibidor de punto de control inmunitario que se dirige a un receptor de punto de control inmunitario seleccionado de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, inmunoglobulina de linfocitos T y mucina 3 (TIM3 o HAVCR2), Galectin 9 - TIM3, Fosfatidilserina - TIM3, proteína del gen de activación de linfocitos 3 (LAG3), MHC de clase II - LAG3, ligando 4-1BB-4-1BB, ligando OX40-OX40, GITR, ligando GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, ligando CD40-CD40, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, ligando ICOS-ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, Butirofilinas, incluyendo BTNL2, familia Siglec, miembros de la familia TIGIT y PVR, KIR, ILT y LIR, NKG2D y NKG2A, MICA y MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, Fosfatidilserina, TIM3, Fosfatidilserina - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, Neuropilina, CD160, CD30 y CD155 (por ejemplo, CTLA-4 o PD1 o PD-L1) y otros agentes inmunomoduladores, tales como interleucina-2 (IL-2), indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), IL-10, factor de crecimiento transformante- β (TGF β), CD39, CD73 Adenosina-CD39-CD73 y CXCR4-CXCL12.

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

Los ejemplos no limitantes de cáncer incluyen leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer de apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumor bronquial, tumor carcinoide, tumor cardíaco, cáncer de cuello del útero, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasia mieloproliferativa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer del conducto biliar, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer esofágico, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer hipofaríngeo, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia mielógena crónica, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer bucal, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer faríngeo, cáncer de próstata, cáncer rectal,

cáncer de las 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.

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

La entidad química puede administrarse por vía intratumoral.

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

Los métodos pueden incluir además la identificación del sujeto.

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

Definiciones

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

- 65 A menos que se indique específicamente de otro modo en el presente documento, las referencias hechas en singular

también incluyen el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o a uno o más.

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

5

Con fines de claridad y según la convención estándar en la técnica, el símbolo



10 se usa en fórmulas y tablas para mostrar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al centro/núcleo de la estructura.

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

15

Como se usa en el presente documento, el término "NLRP3" pretende incluir, sin limitación, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, cadenas polinucleotídicas con sentido y antisentido, secuencias complementarias, péptidos, polipéptidos, proteínas, moléculas NLRP3 homólogas y/u ortólogas, isoformas, precursores, mutantes,

20

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

25

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

30

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

35

En general, existe un receptor en una conformación activa (Ra) e inactiva (Ri). Determinados 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 de Ra/Ri y puede causar un efecto de saturación "máxima". Un agonista parcial, cuando se une al receptor, proporciona una respuesta que es menor que la desencadenada por un agonista completo (por ejemplo, un agonista endógeno). Por lo tanto, la relación Ra/Ri para un agonista parcial es menor que para un agonista completo. Sin embargo, la fuerza de un agonista parcial puede ser mayor o menor que la del agonista completo.

40

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

45

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

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

50

55

El término "excipiente" o la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, portador, disolvente o material de encapsulación. Cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para su uso en contacto con tejidos u órganos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas

60

o complicaciones, acorde con una proporción entre beneficio/riesgo razonable. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, UK (2012); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed.; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: (2009); Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ª ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: (2007); Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2ª ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, (2009).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo como se define anteriormente con el número indicado de

átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi.

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

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

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

20 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos o tricíclico de 14 carbonos en el que 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos 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. Ejemplos de grupos arilo también incluyen fenilo, naftilo y similares.

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

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

40 El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico o con puente de 7-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, espiro o con puente, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahydrofuranoilo y similares. El término "heterocicloalquileno" se refiere a heterociclilo divalente.

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

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

55 La presente divulgación presenta entidades químicas (por ejemplo, un compuesto o una sal y/o un hidrato y/o un cocrystal y/o una combinación de fármacos del compuesto farmacéuticamente aceptable) que modulan (por ejemplo, agonizan o agonizan parcialmente) la proteína NLRP3 y que pueden ser útiles, por ejemplo, para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno en el cual un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado a una respuesta inmunitaria insuficiente) que contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o al avance de la afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

65

Composiciones farmacéuticas y administración

Una entidad química (por ejemplo, un compuesto que modula (por ejemplo, agoniza o agoniza parcialmente) NLRP3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede administrarse como una composición farmacéutica que incluye la entidad química y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento.

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

Las entidades químicas pueden administrarse en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés), tales como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens, poloxámeros u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón, 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, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno y lanolina. Ciclodextrinas, tales como α -, β - y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas u otros derivados solubilizados, también pueden usarse para potenciar el suministro de compuestos descritos en el presente documento. Pueden prepararse formas farmacéuticas o composiciones que contienen una entidad química como se describe en el presente documento en el intervalo del 0,005 % al 100 % con el resto compuesto por un excipiente no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener el 0,001 %-100 % de una entidad química proporcionada en el presente documento, en una realización, el 0,1-95 %, en otra realización, el 75-85 %, en una realización adicional, el 20-80 %. Los métodos concretos de preparación de dichas formas farmacéuticas son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido. 2012).

Vías de administración y componentes de la composición

Las entidades químicas descritas en el presente documento o una composición farmacéutica de las mismas pueden administrarse a un sujeto que lo necesite mediante cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables incluyen, pero sin limitación, bucal, cutánea, endocervicouterina, endosinusal, endotraqueal, entérica, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intrameningea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinusal, 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 de administración preferida es la sistémica.

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

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

El portador también puede ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, usando un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La

prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede llevarse a cabo usando en las composiciones agentes retardadores de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

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

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

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

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

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

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

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

gastroresistentes o de liberación retardada.

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

Los excipientes pueden ser estériles y estar generalmente libres de materia no deseable. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Para diversos excipientes de formas de dosificación oral, tales como comprimidos y cápsulas, no se requiere esterilidad. Normalmente basta con aplicar la norma de la USP (Farmacopea de los Estados Unidos de América)/NF (Formulario Nacional).

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

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

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

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

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

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

Dosis

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

Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de

aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg).

5 Pautas posológicas

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

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

Métodos de tratamiento

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

Indicaciones

El sujeto puede tener un cáncer. Puede haberse identificado que el mamífero tiene un cáncer, o puede haberse diagnosticado que tiene un cáncer.

Ejemplos no limitantes de cáncer incluyen: leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer de apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumor bronquial, tumor carcinoide, tumor cardíaco, cáncer de cuello del útero, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasia mieloproliferativa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer del conducto biliar, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer esofágico, estesioneuoblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer hipofaríngeo, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia mielógena crónica, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer bucal, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer faríngeo, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de las 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.

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

En la técnica se conocen bien métodos para diagnosticar que un sujeto tiene cáncer o para identificar que un mamífero que tiene cáncer. Por ejemplo, un profesional médico (por ejemplo, un médico, un auxiliar o un técnico en medicina) puede diagnosticar un cáncer en un mamífero observando uno o más síntomas de cáncer en un mamífero. Los

- ejemplos no limitantes de síntomas de cáncer incluyen: cansancio, bulto o zona de engrosamiento que se percibe bajo la piel, cambios de peso, ictericia, oscurecimiento o enrojecimiento de la piel, llagas que no sanan, cambios en lunares existentes, cambios en los hábitos intestinales o vesicales, tos persistente o dificultad para respirar, dificultad para tragar, disfonía, indigestión o malestar persistente después de las comidas, dolor muscular o articular persistente e inexplicable, fiebre o sudores nocturnos persistentes e inexplicables y sangrado o equimosis inexplicables. Los métodos para diagnosticar que un sujeto tiene cáncer o para identificar que un sujeto tiene cáncer, pueden incluir además realizar una o más pruebas diagnósticas (por ejemplo, realizar una o más pruebas de diagnóstico en una biopsia o una muestra de sangre).
- 10 Un sujeto puede ser un sujeto que tiene un cáncer, un sujeto al que se le ha diagnosticado un cáncer, o un sujeto al que se le ha identificado un cáncer que no ha respondido a un tratamiento para el cáncer administrado previamente. En la técnica se conocen pruebas diagnósticas para diagnosticar que un sujeto tiene cáncer o para identificar que un mamífero tiene cáncer.
- 15 Se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de un sujeto que tiene una afección, enfermedad o trastorno en el cual un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado a una respuesta inmunitaria insuficiente) que contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o al avance de la afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer).
- 20 La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar cáncer, en donde el cáncer puede ser cualquier cáncer que no provoque una respuesta óptima del sistema inmunitario innato.
- 25 Sistema inmunitario innato, se refiere a una parte del sistema inmunitario que consta de células que reaccionan contra amenazas, tales como infecciones o cáncer, producidas en el organismo, de manera inespecífica de antígeno y que estimulan el sistema inmunitario adaptativo específico de antígeno. En general, la eliminación completa de la amenaza y la protección duradera (= inmunidad) requiere actividad del sistema inmunitario adaptativo, específico de antígeno, que a su vez depende de la estimulación del sistema inmunitario innato.
- 30 La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar cáncer. El cáncer puede seleccionarse en función de la resistencia a la inhibición del punto de control de los linfocitos T, ya sea independiente del tipo de cáncer y en función de la falta de respuesta a la terapia previa con inhibidores del punto de control de linfocitos T o en función del tipo de cáncer que generalmente es resistente a la terapia con inhibidores del punto de control de linfocitos T, tal como el cáncer de mama positivo a receptores hormonales, cáncer microsatelital estable de colon o rectal, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.
- 35 La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método de tratamiento del cáncer, que comprende un agonista de NLRP3 de la presente invención para tratar tumores no inflamados con infiltración baja de linfocitos T CD8+ para mejorar la inmunogenicidad del tumor y promover respuestas inflamatorias. Por ejemplo, la combinación puede usarse para tratar un tumor sólido en función de los resultados de una biopsia que demostró una infiltración baja de linfocitos T CD8+ o una expresión baja de genes producidos por linfocitos T CD8+.
- 40 Resistencia a inhibición del punto de control de linfocitos T, se refiere al avance del cáncer durante la terapia o a la falta de respuesta en los 6 meses de terapia según los criterios de respuesta de consenso para el cáncer respectivo, tal como RECIST1.1 para la mayoría de los tumores sólidos.
- 45 infiltración de linfocitos T se refiere al porcentaje de linfocitos T de todas las células nucleadas mediante inmunohistoquímica de muestras de biopsia tumoral.
- 50 Infiltración de linfocitos T CD8+ se refiere al porcentaje de linfocitos CD8+ de todas las células nucleadas mediante inmunohistoquímica de muestras de biopsia tumoral.
- Además de la inmunohistoquímica para cuantificar los linfocitos T CD8+ en muestras de biopsia, la expresión de genes producidos por linfocitos T CD8+ como el interferón- γ , puede medirse mediante la cuantificación de ARNm usando, por ejemplo, secuenciación de próxima generación e informando sobre la infiltración de linfocitos T CD8+. Varios grupos están desarrollando umbrales para la infiltración baja y alta de linfocitos T CD8+ mediante técnicas de cuantificación de ARNm por inmunohistoquímica y tienen en cuenta el espectro de la infiltración de linfocitos T CD8+ en todos los cánceres, así como en cánceres específicos.
- 55 El sujeto puede tener una enfermedad infecciosa. Puede haberse identificado que el sujeto tiene una enfermedad infecciosa, o puede haberse diagnosticado que tiene una enfermedad infecciosa. Por ejemplo, una enfermedad infecciosa puede ser provocada por una bacteria, virus, hongo, parásito o una micobacteria.
- 60 Los ejemplos no limitantes de enfermedad infecciosa incluyen: infección por *Acinobacter*, actinomicosis, tripanosomiasis africana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, amibiasis, anaplasmosis, carbunco, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por astrovirus,
- 65

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

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

Terapia combinada

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

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

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

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

de sangre, lavados, y/u otros tratamientos, incluyendo, sin limitación, la congelación de un tumor.

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

5 La terapia contra el cáncer adicional puede comprender (agente quimioterápico) una fracción inmunomoduladora, por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunitario. El inhibidor del punto de control inmunitario puede dirigirse a un receptor del punto de control inmunitario seleccionado de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, inmunoglobulina de linfocitos T y mucina 3 (TIM3 o HAVCR2), Galectin 9 - TIM3, Fosfatidilserina - TIM3, proteína del
10 gen de activación de linfocitos 3 (LAG3), MHC clase II-LAG3, ligando 4-1BB-4-1BB, ligando OX40-OX40, GITR, ligando GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, ligando CD40-CD40, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, ligando ICOS-ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, Butirofilinas, incluyendo BTN2L2, familia Siglec, miembros de la familia TIGIT y PVR, KIR, ILT y LIR, NKG2D y NKG2A,
15 MICA y MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, Fosfatidilserina, TIM3, Fosfatidilserina - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, Neuropilina, CD160, CD30 y CD155 (por ejemplo, CTLA-4 o PD1 o PD-L1) y otros agentes inmunomoduladores, tales como interleucina-2 (IL-2), indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), IL-10, factor de crecimiento transformante- β (TGF β), CD39, CD73 Adenosina-CD39-CD73 y CXCR4-CXCL12. Véase, por ejemplo, Postow, M. J. Clin. Oncol. 33, 1 (2015).

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

El inhibidor del punto de control inmunitario puede seleccionarse de: nivolumab (también conocido como "OPDIVO";
25 anteriormente designado 5C4, BMS-936558, MDX-1106 u ONO-4538), pembrolizumab (también conocido como "KEYTRUDA", lambrolizumab y MK-3475. Véase el documento WO 2008/156712, PDR001 (Novartis; véase el documento WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca; AMP-514; véase el documento WO 2012/145493), cemiplimab (REGN-2810) (Regeneron; véase el documento WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; véase Si-Yang Liu *et al.*, J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), BGB-A317 (Beigene; véanse los documentos WO
30 2015/35606 y US 2015/0079109), INCSHR1210 (SHR-1210; Jiangsu Hengrui Medicine; véase el documento WO 2015/085847; Si Yang Liu *et al.*, J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), TSR-042 (ANB011; Tesaro Biopharmaceutical; véase el documento WO2014/179664), GLS-010 (WBP3055; Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; véase Si-Yang Liu *et al.*, J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; véase el documento WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; véase el documento WO 2017/040790), MGD013 (Macrogenics); IBI308 (Innovent; véanse los documentos WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, WO2017/133540); BMS-936559 (anteriormente 12A4 o MDX-1105; véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 7.943.743 y el documento
35 WO 2013/173223), MPDL3280A (también conocido como RG7446, atezolizumab y TECENTRIQ; el documento US 8.217.149; véase, *también*, Herbst *et al.* (2013) J Clin Oncol 31(supl):3000), durvalumab (IMFINZI; MEDI-4736; AstraZeneca; véase el documento WO 2011/066389), avelumab (Pfizer; MSB-0010718C; BAVENCIO; véase el documento WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; véase el documento WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; véase el documento WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; véase Zhang *et al.*, Cell Discov. 7:3 (marzo de 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; véase, por ejemplo, el documento WO 2017/034916), CK-301 (Checkpoint Therapeutics; véase Gorelik *et al.*, AACR: Resumen 4606 (abril de 2016)); urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab,
45 BKT140, bavituximab, CC-90002, bevacizumab, MNRP1685A, ipilimumab (YERVOY; patente de EE. UU. n.º 6.984.720), MK-1308 (Merck), AGEN-1884 (Agenus Inc.; documento WO 2016/196237) y tremelimumab (anteriormente ticilimumab, CP-675.206; AstraZeneca; véase, por ejemplo, el documento WO 2000/037504 y Ribas, Update Cancer Ther. 2(3): 133-39 (2007)).

50 El inhibidor del punto de control inmunitario puede seleccionarse de: nivolumab, pembrolizumab, JS001, BGB-A317, INCSHR1210, TSR-042, GLS-010, STI-1110, MGD013, IBI308, BMS-936559, atezolizumab, durvalumab, avelumab, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, CK-301, urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, BMS-986016, ipilimumab, AGEN-1884 y tremelimumab.

55 El inhibidor del punto de control inmunitario puede seleccionarse 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.

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

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

65 El agente contra el cáncer adicional (agente quimioterápico) puede ser un agonista de STING. Por ejemplo, el agonista de STING puede incluir dinucleótidos cíclicos, tales como AMPc, GMPc y GAMPc, así como dinucleótidos cíclicos

modificados que incluyen una o más de las siguientes características de modificación (enlace 2'-O/3'-O, enlace de fosforotioato, análogo de adenina y/o guanina, modificación de 2'-OH (por ejemplo, -OCH₃ o sustitución, por ejemplo, -F o N₃). Véase, por ejemplo, el documento WO 2014/189805.

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

- El agente quimioterápico adicional puede ser un antimetabolito. Los antimetabolitos se disfrazan de purinas o pirimidinas, los componentes básicos del ADN y, en general, evitan que estas sustancias se incorporen al ADN durante la fase "S" (del ciclo celular), deteniendo el ensamblaje de la tubulina en microtúbulos, generalmente durante la
- 15 afectar a la síntesis de ARN. Un antimetabolito puede incluir, pero sin limitación, azatioprina y/o mercaptopurina. Un antimetabolito puede ser sintético, semisintético o derivado.

- El agente quimioterápico adicional puede ser un alcaloide vegetal y/o terpenoide. Estos alcaloides derivan de plantas y bloquean la división celular, en general, impidiendo la función de los microtúbulos. Un alcaloide y/o terpenoide vegetal puede ser un alcaloide de la vinca, una podofilotoxina y/o un taxano. Los alcaloides de la vinca, en general, se unen a sitios específicos de la tubulina, inhibiendo el ensamblaje de la tubulina en microtúbulos, generalmente durante la fase M del ciclo celular. Un alcaloide de la vinca puede obtenerse, sin limitación, del bígaro de Madagascar, *Catharanthus roseus* (conocida anteriormente como *Vinca rosea*). Un alcaloide de la vinca puede incluir, sin limitación,
- 20 vincristina, vinblastina, vinorelbina y/o vindesina. Un taxano puede incluir, pero sin limitación, taxol, paclitaxel y/o docetaxel. Un alcaloide vegetal o terpenoide puede ser sintético, semisintético o derivado. Una podofilotoxina puede ser, sin limitación, un etopósido y/o tenipósido. Un taxano puede ser, sin limitación, docetaxel y/o ortataxel. Una terapia contra el cáncer puede ser una topoisomerasa. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que mantienen la topología del ADN. La inhibición de las topoisomerasas de tipo I o de tipo II interfiere con la transcripción y la replicación del ADN alterando el superenrollamiento de ADN adecuado. Una topoisomerasa puede ser, sin limitación, un inhibidor de topoisomerasa de tipo I o un inhibidor de topoisomerasa de tipo II. Un inhibidor de la topoisomerasa de tipo I puede ser, sin limitación, una camptotecina. Una camptotecina puede ser, sin limitación, exatecán, irinotecán, lurtotecán, topotecán, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) y/o ST 1481. Un inhibidor de la topoisomerasa de tipo II puede ser, sin limitación, epipodofilotoxina. Una epipodofilotoxina puede ser, sin limitación, una amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y/o tenipósido. Una topoisomerasa puede ser sintética, semisintética o derivada, incluyendo las que se encuentran en la naturaleza tales como, sin limitación, epipodofilotoxinas, sustancias naturales que se encuentran en la raíz de la mandrágora americana (*Podophyllum peltatum*).
- 30
- 35

- El agente quimioterápico adicional puede ser un estilbenoide. Un estilbenoide puede incluir, pero sin limitación, resveratrol, piceatanol, pinosilvina, pterostilbeno, alfa-viniferina, ampelopsina A, ampelopsina E, diptoindonesina C, diptoindosina F, épsilon-viniferina, flexuosol A, gnetin H, hemsleyanol D, hopeafenol, trans-diptoindonesina B, astringina, piceid y diptoindonesina A. Un estilbenoide puede ser sintético, semisintético o derivado.
- 40

- El agente quimioterápico adicional puede ser un antibiótico citotóxico. Un antibiótico citotóxico puede ser, sin limitación, una actinomicina, una antracenodiona, una antraciclina, talidomida, ácido dicloroacético, ácido nicotínico, 2-desoxiglucosa y/o clorfazimina. Una actinomicina puede ser, sin limitación, actinomicina D, bacitracina, colistina (polimixina E) y/o polimixina B. Una antracenodiona puede ser, sin limitación, mitoxantrona y/o pixantrona. Una antraciclina puede ser, sin limitación, bleomicina, doxorubicina (Adriamicina), daunorrubicina (daunomicina), epirubicina, idarrubicina, mitomicina, plicamicina y/o valrubicina. Un antibiótico citotóxico puede ser sintético, semisintético o derivado.
- 45
- 50

- El agente quimioterápico adicional puede seleccionarse de endostatina, angiogenina, angiostatina, quimiocinas, angioarrestina, angiostatina (fragmento de plasminógeno), factores antiangiogénicos derivados del colágeno de la membrana basal (tumstatina, canstatina o arrestina), antitrombina III antiangiogénica, inhibidores de la transducción de señales, inhibidor derivado de cartílago (CDI), fragmento de complemento CD59, fragmento de fibronectina, gro-beta, heparinasas, fragmento hexasacárido de heparina, gonadotropina coriónica humana (hCG), interferón alfa/beta/gamma, proteína inducible por interferón (IP-10), interleucina-12, kringle 5 (fragmento de plasminógeno), inhibidores de la metaloproteínasa (TIMP), 2-metoxiestradiol, inhibidor de la ribonucleasa placentaria, inhibidor activador del plasminógeno, factor plaquetario-4 (PF4), fragmento de prolactina de 16 kD, proteína relacionada con la proliferina (PRP), varios retinoides, tetrahydrocortisol-S, tromboespondina-1 (TSP-1), factor de crecimiento transformante-beta (TGF-β), vasculostatina, vasostatina (fragmento de calreticulina) y similares.
- 55
- 60

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

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

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

El agente quimioterápico adicional puede seleccionarse entre los descritos en la patente de EE. UU. 7.927.613.

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

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

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

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

Selección de pacientes

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

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

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.
- 10 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que contiene el mismo, pueden usarse como medicamento. Los compuestos de la invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- Los compuestos de la invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para modular la actividad de
- 15 NLRP3. La modulación puede comprender agonizar NLRP3.

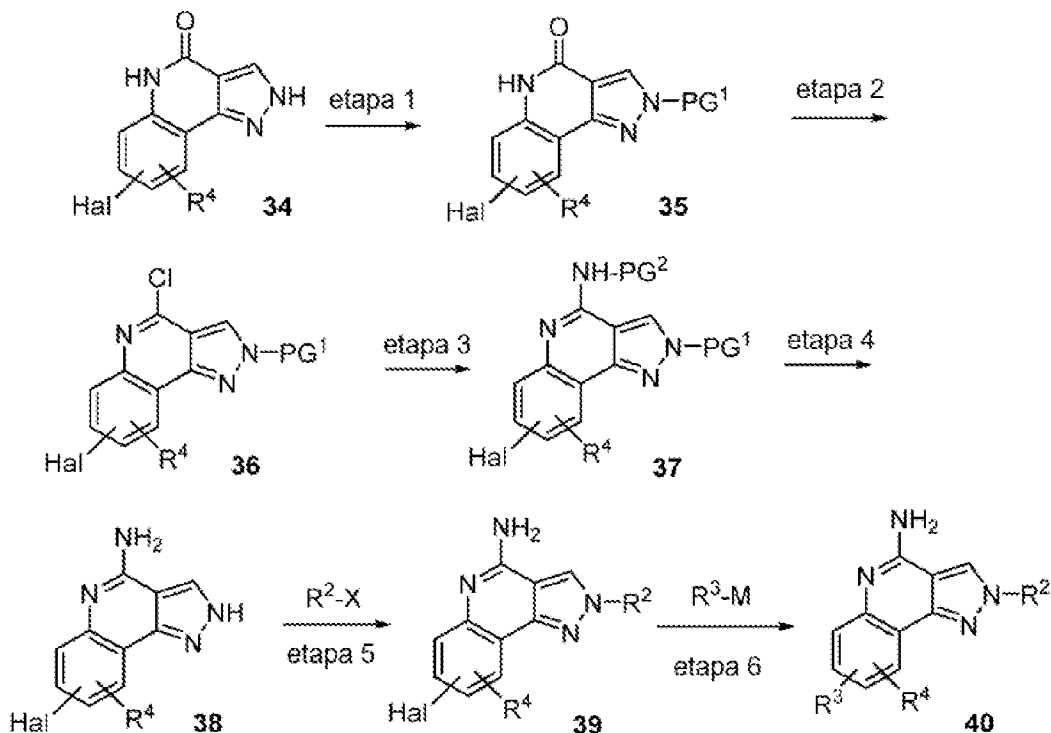
Métodos de preparación

- 20 Como puede apreciar el experto en la materia, resultarán evidentes métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas del presente documento para los expertos habituales en la técnica. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse, por ejemplo, usando uno o más de los métodos descritos en el presente documento y/o usando métodos descritos en, por ejemplo, el documento US 2015/0056224. En la técnica se conocen transformaciones de química de síntesis y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellas como las descritas
- 25 en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y RGM. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos. Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la invención son conocidos, se preparan mediante métodos conocidos o están disponibles en el mercado. El experto en la materia también reconocerá las condiciones y reactivos descritos en el presente documento que pueden intercambiarse con equivalentes alternativos reconocidos en la técnica. Por ejemplo, en muchas reacciones, la trietilamina puede intercambiarse con otras bases, tales como bases no nucleófilas (por ejemplo, diisopropilamina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, 2,6-di-*tert*-butilpiridina o tetrabutylfosfazeno).
- 30 El experto en la materia reconocerá una diversidad de métodos analíticos que pueden usarse para caracterizar los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo, 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 y no tiene por objeto ser limitante.
- 35 Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:
- ACN = acetonitrilo
 AcOH = ácido acético
 CDCl₃ = cloroformo-*d*
 45 CD₃OD = metanol-*d*
 CH₂Cl₂ = diclorometano
 CH₃ReO₃ = metiltrióxorenio
 Cs₂CO₃ = carbonato de cesio
 CuI = yoduro de cobre (I)
 50 *d* = doblete
 DCM = diclorometano
 DIEA = *N,N*-dietilisopropilamina
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 55 ES = ionización por electronebulización
 Et₂O = dietil éter
 EtOAc = acetato de etilo
 EtOH = etanol
 equiv. = equivalentes
 60 g = gramos
 h = hora u horas
 HCl = cloruro de hidrógeno (por lo general en forma de una solución)
 H₂O = agua
 H₂O₂ = peróxido de hidrógeno
 65 HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

- I_2 = yodo
 K_2CO_3 = carbonato de potasio
 K_2HPO_4 = fosfato de potasio, dibásico
 KI = yoduro de potasio
 5 CL/EM = Cromatografía de líquidos espectrómetro de masas
 $LiBH_4$ = borohidruro de litio
 m = multiplete
 m/z = relación masa/carga
 M = molar
 10 m-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico
 mg = miligramo o miligramos
 MeOH = metanol
 MHz = megahercio
 ml = mililitro o mililitros
 15 mmol = milimol o milimoles
 MTO = metiltioxorrenio
 $NaHCO_3$ = hidrogenocarbonato de sodio
 Na_2CO_3 = carbonato de sodio
 $NaOH$ = hidróxido de sodio
 20 Na_2SO_4 = sulfato de sodio
 NEt_3 y TEA = trimetilamina
 NH_4OH o NH_3H_2O = hidróxido de amonio
 NH_4HCO_3 = hidrogenocarbonato de amonio
 nm = nanómetro
 25 $PdCl_2(PPh_3)_2$ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
 $Pd(dppf)Cl_2$ = 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno
 $Pd(dppf)Cl_2DCM$ = complejo de 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno-diclorometano
 $Pd(OH)_2$ = hidróxido de paladio
 PMB = *para*-metoxibencilo
 30 $POCl_3$ = oxiclورو de fósforo
 ppm = partes por millón
 Pt = platino
 Pt/C = platino sobre carbono
 ta = temperatura ambiente
 35 Tr = tiempo de retención
 s = singlete
 t = triplete
 TFA = ácido trifluoroacético
 TLC = cromatografía de capa fina
 40 TosMIC = isocianuro de toluenosulfonilmetilo
 TsCl = cloruro de *para*-toluenosulfonilo
 °C = grados centígrados
 μmol = micromol o micromoles
- 45 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas bien conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la materia de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación.
- 50 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección.
- 55 Análogos tales como el compuesto 40 pueden prepararse de acuerdo con las rutas sintéticas representadas en el esquema 9. En el esquema 9, el compuesto 34 (preparado de acuerdo con el documento WO2013/045400) puede protegerse con un grupo protector adecuado,
- tal como PMB, para proporcionar el intermedio 35. El intermedio 35 puede convertirse después en el intermedio 36 con un reactivo de cloración tal como $POCl_3$. La adición de amoniaco o una amina funcionalizada apropiadamente (NH_2-PG^2) al intermedio 36 proporciona el intermedio 37. La desprotección del intermedio 37 puede conseguirse de diferentes maneras conocidas para un experto en la materia. Por ejemplo, cuando $PG^1 = PG^2 = PMB$, el compuesto 5 puede tratarse con un reactivo tal como TFA para proporcionar el intermedio 38. El compuesto 39 puede prepararse mediante tratamiento del intermedio 38 con un reactivo alquilante funcionalizado apropiadamente (R^2-X), en donde X es un grupo saliente tal como un haluro, en presencia de una base tal como carbonato de potasio. El acoplamiento entre el compuesto 39 y un reactivo de acoplamiento mediante la acción de un catalizador adecuado proporciona el compuesto 40. Opcionalmente, si R^3 contiene un grupo protector, este puede retirarse en esta fase usando condiciones

adecuadas. Por ejemplo, si R^3-M era 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, el grupo tetrahidropirano puede retirarse por tratamiento con un reactivo tal como TFA.

Esquema 9



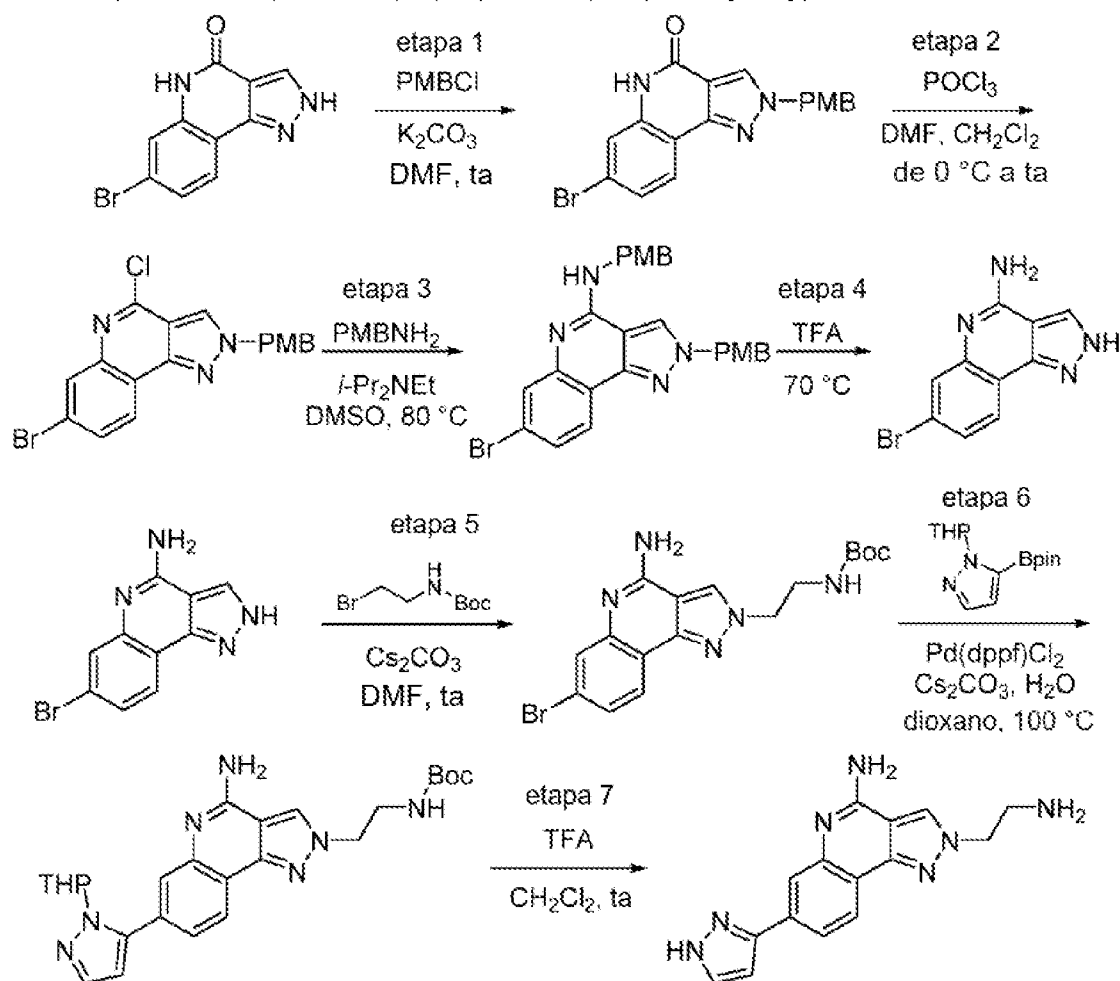
5

Ejemplos

Para ilustrar adicionalmente lo anterior, se incluyen los siguientes esquemas de síntesis ilustrativos no limitantes. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones están dentro del alcance de un experto en la materia y se consideran dentro del alcance de la invención como se describe y se reivindica en el presente documento. El lector reconocerá que el experto en la materia, provisto de la presente divulgación, y la habilidad en la técnica, es capaz de preparar y usar la invención sin ejemplos exhaustivos.

10

Ejemplo 149. Preparación de 2-(2-aminoetil)-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina



Etapa 1. 7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona

- 5 A una suspensión a ta de 7-bromo-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (256 mg, 0,969 mmol) (preparada de acuerdo con el documento WO 2013/045400) en DMF (9694 μ l) se le añadió carbonato de potasio (402 mg, 2,91 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (158 μ l, 1,163 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 días. La reacción se diluyó con MeOH-EtOAc al 10 % (200 ml), se lavó con H₂O (200 ml) y NaCl ac. sat. (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se usó sin purificación adicional. CL-EM *m/z* 384/386 [M+H]⁺. Parece estar presente una cantidad menor del producto regioisomérico, que se transportó a través de las tres etapas siguientes de la síntesis.

Etapa 2. 7-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina

- 15 A una mezcla a 0 °C de 7-bromo-2-(4-metoxibencil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-ona (material en bruto procedente de la reacción anterior) en CH₂Cl₂ (4548 μ l) y DMF (227 μ l) se le añadió cloruro de fosforilo (107 μ l, 1,146 mmol), gota a gota. La solución se agitó a ta durante 17 h. Se añadió POCl₃ adicional (53,5 μ l) y se agitó a ta durante 1,5 h. Se añadió DMF adicional (0,5 ml) y se agitó durante 3 h. La reacción se interrumpió mediante adición lenta a K₂HPO₄ ac. 1,5 M con agitación (100 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH, se mezcló con Celite y se concentró al vacío. Este material se cargó en una columna se purificó de nuevo por cromatografía ultrarrápida (40 g de gel de sílice; gradiente lineal del 0-100 % de EtOAc-CH₂Cl₂) para proporcionar 7-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina (108 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM *m/z* 402/404 [M+H]⁺.

Etapa 3. 7-bromo-N,2-bis(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina

- 25 A una solución a ta de 7-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolina (108 mg, 0,268 mmol) en DMSO (894 μ l) se le añadió (4-metoxifenil)metanamina (70,1 μ l, 0,536 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (140 μ l, 0,805 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 22 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H₂O (20 ml) y NaCl ac. sat. (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Este material se usó sin purificación adicional. CL-EM *m/z* 503/505 [M+H]⁺.

Etapa 4. 7-bromo-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina, TFA

Una solución de 7-bromo-N,2-bis(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (143 mg, 0,284 mmol) en TFA (568 µl) se cerró herméticamente y se agitó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. El material en bruto se concentró en CH₂Cl₂ (2 x 2 ml). El material en bruto se mezcló con CH₂Cl₂ (0,5 ml), se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 0,5 ml) para proporcionar 7-bromo-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina, TFA (99 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 263/265 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,26 - 12,95 (m, 1H), 9,81 - 9,57 (m, 1H), 8,95 - 8,56 (m, 2H), 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 1H).

Etapa 5. (2-(4-amino-7-bromo-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución a ta de 7-bromo-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina, TFA (98 mg, 0,26 mmol) en DMF (742 µl) se añadió carbonato de cesio (254 mg, 0,780 mmol) seguido de (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo (64,1 mg, 0,286 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron. Se añadió Celite y la mezcla se concentró al vacío. Este material se cargó en seco en una columna y se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g de gel de sílice con 5 g de cartucho de carga sólida; gradiente lineal del 0-10 % de MeOH-CH₂Cl₂) para proporcionar (2-(4-amino-7-bromo-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (54,2 mg, 51 %). El producto era el segundo de los dos picos regioisoméricos observados que se iban a eluir en la columna; era el producto menos polar observado en las condiciones de CL-EM. CL-EM *m/z* 406/408 [M+H]⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 6,99 (t a, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,43 (t a, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,43 (c, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H).

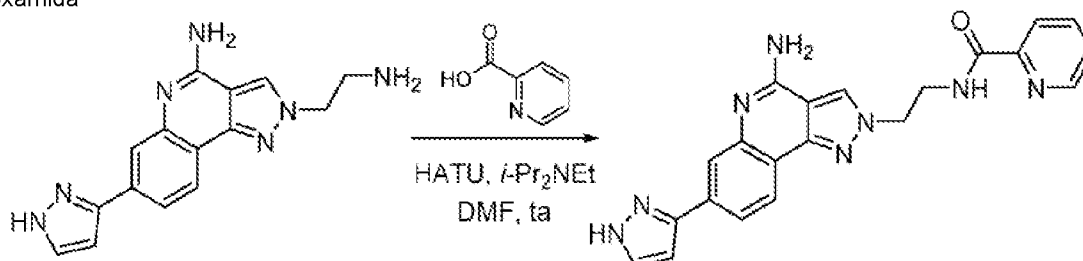
Etapa 6. (2-(4-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de (2-(4-amino-7-bromo-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (53,2 mg, 0,131 mmol), 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (54,6 mg, 0,196 mmol) y carbonato de cesio (128 mg, 0,393 mmol) se evacuó y se recargó con N₂, a continuación se añadieron 1,4-dioxano (1178 µl) y H₂O (131 µl). La mezcla resultante se roció con N₂ durante 15 min, a continuación se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (4,79 mg, 6,55 µmol). La mezcla se roció con N₂ durante 1 min, a continuación se agitó a 100 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H₂O (20 ml) y NaCl ac. sat. (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice; gradiente lineal del 0-10 % de MeOH-CH₂Cl₂) para proporcionar (2-(4-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo. CL-EM *m/z* 478 [M+H]⁺.

Etapa 7. 2-(2-aminoetil)-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina

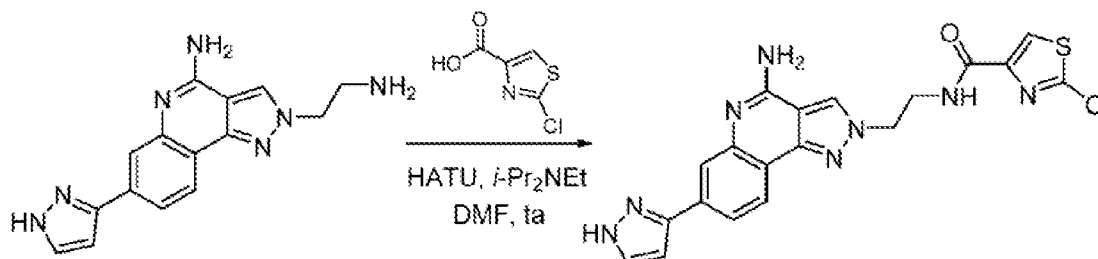
A una solución a ta de (2-(4-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (62,6 mg, 0,131 mmol) en CH₂Cl₂ (328 µl) se le añadió TFA (328 µl). La reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se concentró para retirar aproximadamente la mitad del volumen, a continuación se añadió gota a gota a Et₂O (4 ml). El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con Et₂O (3 x 1 ml) para proporcionar 2-(2-aminoetil)-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina, 2 TFA (64,3 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. Una porción de este material (10 mg) se purificó adicionalmente a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 0 % de B, 0-40 % de B durante 20 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar 2-(2-aminoetil)-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina, 2 TFA (7,1 mg). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,24 - 13,03 (m, 1H), 9,52 - 8,98 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,92 (d a, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,73 (t a, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,48 - 3,44 (m, 2H). Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 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 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, a continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). *m/z* 294,0 [M+H]⁺; Tr: 0,52 min.

Ejemplo 150. Preparación de N-{2-[4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il]etil}piridin-2-carboxamida



A una solución a ta de ácido picolínico (7,06 mg, 0,057 mmol) en DMF (174 μ l) se añadió N,N-diisopropiletilamina (18,17 μ l, 0,104 mmol), seguido de HATU (19,84 mg, 0,052 mmol). Esta mezcla se agitó a ta durante 5 min, a continuación se añadió, gota a gota, a una solución de 2-(2-aminoetil)-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina, 2 TFA (27,2 mg, 0,052 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (27,3 μ l, 0,157 mmol) en DMF (174 μ l). La reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se diluyó con H₂O (0,1 ml) y DMF (hasta un volumen total de 2 ml), se filtró (filtro de jeringa), y se purificó a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 4 % de B, 4-44 % de B durante 20 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar N-(2-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etil)picolinamida (14,2 mg, 68 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 2H), 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,07 - 6,84 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (c, J = 5,9 Hz, 2H). Condiciones de CL/EM analítica: 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 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, a continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). m/z 399. [M+H]⁺; Tr: 0,92 min.

Ejemplo 151. Preparación de N-{2-[4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il]etil}-2-cloro-1,3-tiazol-4-carboxamida



A una solución a ta de ácido 2-clorotiazol-4-carboxílico (9,39 mg, 0,057 mmol) en DMF (130 μ l) se añadió N,N-diisopropiletilamina (18,17 μ l, 0,104 mmol), seguido de HATU (19,84 mg, 0,052 mmol). Esta mezcla se agitó a ta durante 5 min, a continuación se añadió, gota a gota, a una solución de 2-(2-aminoetil)-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina, 2 TFA (27,2 mg, 0,052 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (27,3 μ l, 0,157 mmol) en DMF (130 μ l). La reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se diluyó con H₂O (0,1 ml) y DMF (hasta un volumen total de 2 ml), se filtró (filtro de jeringa), y se purificó a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 7 % de B, 7-47 % de B durante 20 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar N-(2-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etil)-2-clorotiazol-4-carboxamida (14,7 mg, 64 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (t a, J = 5,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 6,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,60 (t a, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 - 3,75 (m, 2H). Condiciones de CL/EM analítica: 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 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, a continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). m/z 439,0 [M+H]⁺; Tr: 1,16 min.

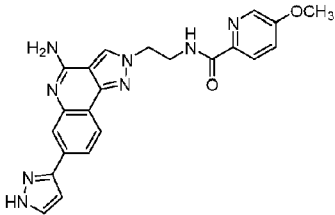
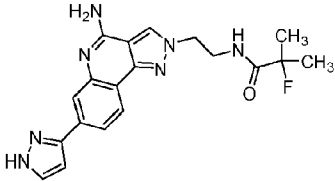
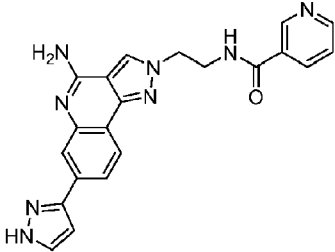
Los Ejemplos 196 a 204 se prepararon de acuerdo con procedimientos de síntesis similares a los descritos para los

Ejemplos 150 y 151 a partir de los materiales de partida apropiados. Condiciones de CL/EM analítica: 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 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,50 min con B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm).

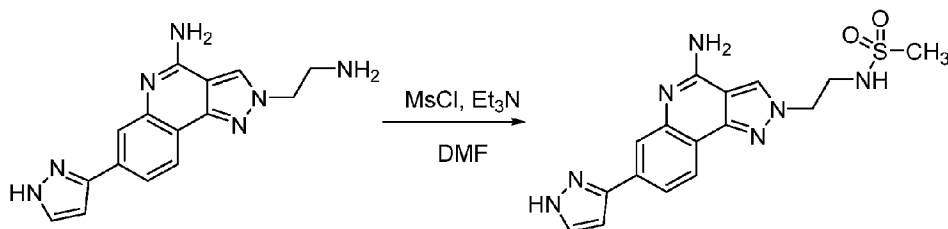
5

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
196		417,1	1,19	δ 9,06 (t a, J = 5,9 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 2H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 - 6,84 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,63 (t a, J = 5,9 Hz, 2H), 3,85 (c, J = 6,1 Hz, 2H)
197		433,2	1,11	δ 9,18 (t a, J = 5,8 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,80 - 7,61 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 4,65 (t a, J = 5,9 Hz, 2H), 3,85 (c, J = 6,0 Hz, 2H)
198		403,0	0,87	δ 8,85 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,91 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 6,82 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,64 (t a, J = 5,5 Hz, 2H), 3,77 (c, J = 5,9 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H)
199		405,9	1,15	δ 8,42 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 - 6,88 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,50 (t a, J = 5,4 Hz, 2H), 3,92 (d a, J = 11,0 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 3H), 1,84 - 1,78 (m, 1H), 1,74 (d a, J = 10,7 Hz, 1H), 1,52 - 1,39 (m, 3H), 1,34 - 1,24 (m, 1H)
200		398,2	1,16	δ 8,68 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,64 (d a, J = 6,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,01 (s a, 2H), 6,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,61 (t a, J = 5,8 Hz, 2H), 3,78 (c, J = 5,7 Hz, 2H)
201		399,9	1,06	δ 9,22 (t a, J = 5,9 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,74 - 8,69 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 - 7,58 (m, 2H), 6,95 - 6,83 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,64 (t a, J = 5,8 Hz, 2H), 3,86 (c, J = 5,9 Hz, 2H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
202		428,9	1,17	δ 8,90 (t a, J = 5,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,76 - 7,59 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,05 - 6,88 (m, 2H), 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,61 (t a, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 - 3,80 (m, 2H)
203		382,2	0,89	δ 8,41 (s, 1H), 8,25 (d a, J = 2,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 - 6,92 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,51 (t a, J = 5,6 Hz, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 3H)
204		399,2	1,00	δ 8,93 (s a, 1H), 8,87 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,68 (d a, J = 2,7 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 6,93 (s a, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,61 (t a, J = 5,1 Hz, 2H), 3,79 (c, J = 5,9 Hz, 2H)

Ejemplo 206. Preparación de N-(2-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etil)metanosulfonamida



5

A una solución a 0 °C de 2-(2-aminoetil)-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina, 2 TFA (40 mg, 0,077 mmol) en DMF (256 µl) se le añadió trietilamina (42,8 µl, 0,307 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (6,23 µl, 0,081 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con H₂O (0,1 ml) y DMF (hasta un volumen total de 2 ml), se filtró (filtro de jeringa), y se purificó a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 8 % de B, 8-48 % de B durante 20 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM y UV.

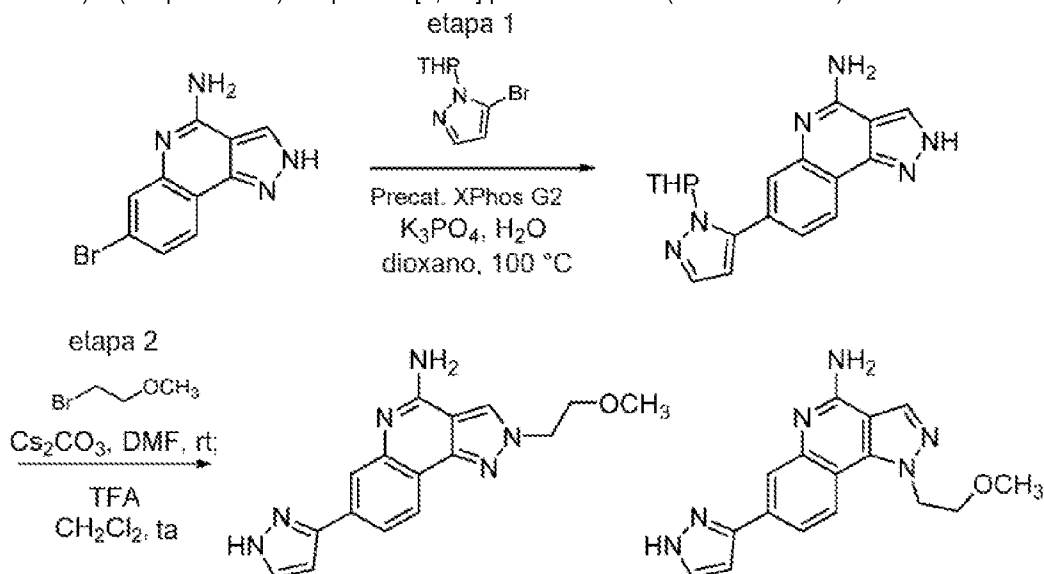
Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar N-(2-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etil)metanosulfonamida (18,3 mg, 64 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,82 - 7,55 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,76 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,50 (t a, J = 5,4 Hz, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 2,85 (d, J = 2,4 Hz, 3H). Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 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 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, a continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). m/z 372,2 [M+H]⁺; Tr: 0,93 min.

10

15

20

Ejemplos 207 y 208. Preparación de 2-(2-metoxietil)-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (invención) y 1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (no reivindicada).



Etapas 1. 7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazo[4,3-c]quinolin-4-amina

- 5 Una mezcla de 7-bromo-2H-pirazo[4,3-c]quinolin-4-amina, TFA (0,932 g, 2,47 mmol), 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,031 g, 3,71 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1,574 g, 7,41 mmol) se evacuó y se recargó con N₂, a continuación se mezcló con 1,4-dioxano (10,30 ml) y H₂O (2,059 ml). La suspensión resultante se roció con N₂ durante 15 min, a continuación se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (0,039 g, 0,049 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante
- 10 1 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml). Esta mezcla se filtró y el sólido se lavó con H₂O (2 x 2 ml) y EtOAc (2 x 2 ml), después se secó al vacío para proporcionar 7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazo[4,3-c]quinolin-4-amina (670 mg, 81 %). CL-EM *m/z* 335 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s a, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (d a, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (s a, 2H), 6,52 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J* = 9,8, 1,9 Hz, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 1H),
- 15 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,80 (d a, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,64 - 1,49 (m, 3H).

Etapas 2. 2-(2-metoxietil)-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazo[4,3-c]quinolin-4-amina y 1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazo[4,3-c]quinolin-4-amina

- 20 A una suspensión a ta de 7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazo[4,3-c]quinolin-4-amina (29 mg, 0,087 mmol) en DMF (289 µl) se le añadió carbonato de cesio (85 mg, 0,260 mmol) seguido de 2-bromoetil metil éter (8,97 µl, 0,095 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 20 h. La reacción se diluyó con H₂O (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron.
- 25 El material en bruto se mezcló con CH₂Cl₂ (200 µl) y TFA (200 µl) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF (2 ml), se filtró (filtro de jeringa), y se purificó a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 2 % de B, 2-42 % de B durante 20 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar 2-(2-metoxietil)-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazo[4,3-c]quinolin-4-amina (7,3 mg, 27 %). El otro regioisómero se aisló también y se purificó
- 30 adicionalmente a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 0 % de B, 0-40 % de B durante 20 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de EM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar 1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazo[4,3-c]quinolin-4-amina, TFA (3,8 mg, 9,8 %).
- 40

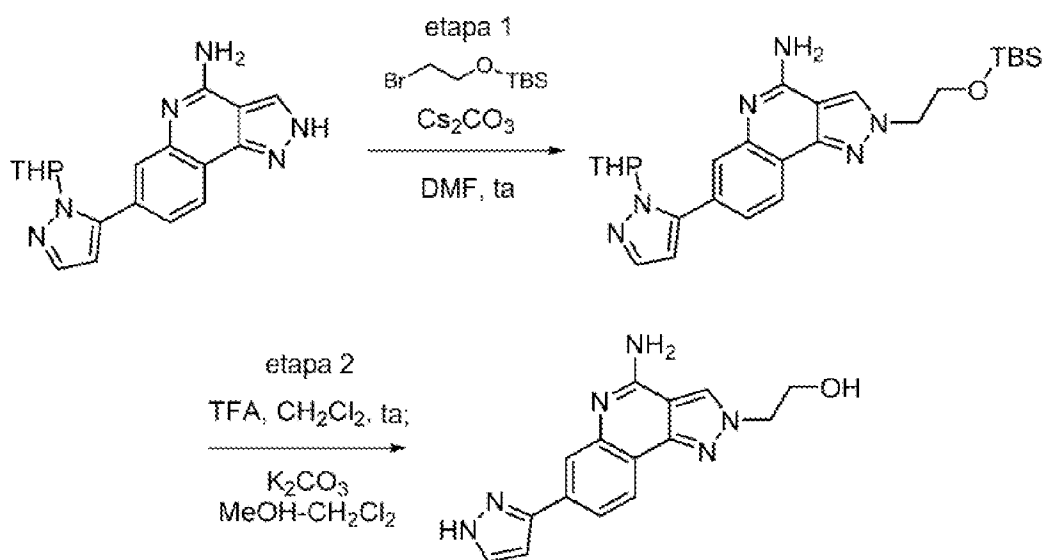
Datos de caracterización para 2-(2-metoxietil)-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazo[4,3-c]quinolin-4-amina (Ejemplo 207): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,08 (d a, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,64 (d a, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,13 - 6,95 (m, 2H), 6,75 (s a, 1H), 4,57 (s a, 2H), 3,83 - 3,79 (m, 2H), 3,25 (s, 3H). Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95

45

acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,50 min con B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). m/z 309,2 $[M+H]^+$; Tr: 1,02 min.

- 5 Datos de caracterización para 1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (Ejemplo 208): RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,97 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 6,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H). Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, a continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). m/z 309,0 $[M+H]^+$; Tr: 0,97 min.

Ejemplo 209. Preparación de 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etan-1-ol.



15

Etapa 1. 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina

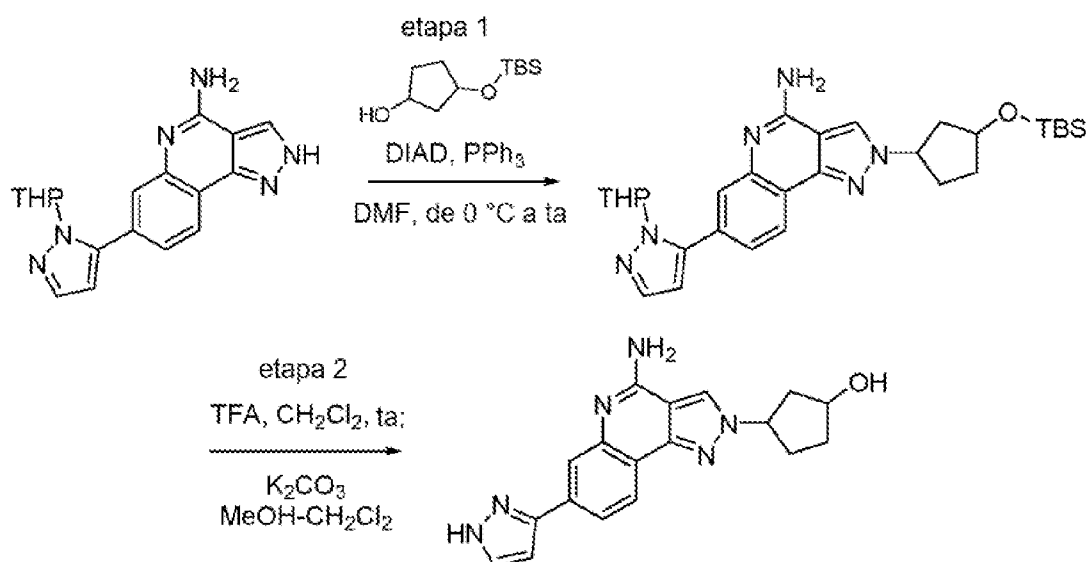
- 20 A una suspensión a ta de 7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (80 mg, 0,239 mmol) en DMF (797 μ l) se añadió carbonato de cesio (234 mg, 0,718 mmol) seguido de (2-bromoetoxi)(*tert*-butildimetilsilil) (56,5 μ l, 0,263 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y H_2O (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g de gel de sílice RediSep Gold; gradiente lineal del 0-10 % de MeOH- CH_2Cl_2). El segundo regioisómero de elución se aisló para proporcionar 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (58,5 mg, 50 %). CL-EM m/z 493 $[M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Desplazamiento 8,57 (s a, 1H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (d a, J = 6,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,07 (m, 2H), 6,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,08 - 4,01 (m, 3H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,80 (d a, J = 12,5 Hz, 1H), 1,64 - 1,49 (m, 3H), 0,80 - 0,74 (m, 9H), -0,13 (s, 6H).

Etapa 2. 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etan-1-ol

- 35 A una suspensión a ta de 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (58 mg, 0,118 mmol) en CH_2Cl_2 (294 μ l) se le añadió TFA (294 μ l). La solución de color naranja transparente resultante se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró. El material en bruto se recogió en CH_2Cl_2 (500 μ l) y se concentró.
- 40 Este material se disolvió en una mezcla de CH_2Cl_2 (300 μ l) y MeOH (300 μ l), y se añadió carbonato de potasio (81 mg, 0,589 mmol). La reacción se agitó a ta durante 15 min. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con MeOH-EtOAc AL 5 % (5 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se disolvió en MeOH- CH_2Cl_2 y se añadió Celite. La mezcla se concentró al vacío, se cargó en seco en una columna, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice RediSep Gold con 5 g de cartucho de carga sólida; gradiente lineal del 0-60 % de MeOH- CH_2Cl_2) para proporcionar 2-(4-amino-7-(1H-

pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etan-1-ol (23 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,38 - 12,79 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,07 (d a, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,83 - 7,47 (m, 2H), 7,04 - 6,83 (m, 2H), 6,75 (s a, 1H), 5,04 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,45 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,87 (c, $J = 5,2$ Hz, 2H). Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 2 % de B al 98 % de B durante 1 min, a continuación una parada de 0,50 min en 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: EM y UV (254 nm). m/z 295,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Tr: 0,62 min.

Ejemplo 210. Preparación de cis-3-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)ciclopentan-1-ol.



Etapas 1. 2-(cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina

A una suspensión a 0 °C de 7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (30 mg, 0,090 mmol), trifetilfosfina (24,71 mg, 0,094 mmol) y trans-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentan-1-ol (20,39 mg, 0,094 mmol) en DMF (897 μl) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (17,66 μl , 0,090 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, a continuación a ta durante 17 h. Trans-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentan-1-ol adicional (20,39 mg, 0,094 mmol), trifetilfosfina (24,71 mg, 0,094 mmol), y azodicarboxilato de diisopropilo (17,66 μl , 0,090 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H_2O (20 ml) y NaCl ac. sat. (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice RediSep Gold; gradiente lineal del 0-10 % de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). El segundo regioisómero de elución se aisló para proporcionar 2-(cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (17,6 mg, 37 %). CL-EM m/z 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,60 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 2H), 7,31 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 6,96 (s a, 2H), 6,50 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 10,0, 2,0$ Hz, 1H), 5,00 (quint., $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,41 (quint., $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,06 - 4,01 (m, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,26 (cd, $J = 7,5, 3,8$ Hz, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,64 - 1,49 (m, 3H), 0,86 (d, $J = 1,0$ Hz, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

Etapas 2. cis-3-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)ciclopentan-1-ol.

A una solución a ta de 2-(cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil)-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (17 mg, 0,032 mmol) en CH_2Cl_2 (160 μl) se le añadió TFA (160 μl). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (300 μl) y se concentró al vacío.

El material en bruto se mezcló con CH_2Cl_2 (150 μl) y MeOH (150 μl), y se añadió carbonato de potasio (22 mg, 0,16 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 15 min. La reacción se diluyó con 1:1 de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 ml), se filtró y se lavó con 1:1 de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 x 0,5 ml). El filtrado se concentró al vacío, a continuación se mezcló con DMF (2 ml), se filtró (filtro de jeringa), y se purificó a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 3 % de B, 3-43 % de B durante 20 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM y UV.

Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar *cis*-3-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-*c*]quinolin-2-il)ciclopentan-1-ol (6,3 mg, 59 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (d a, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,04 - 4,96 (m, 2H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 3H). Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 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 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, a continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). *m/z* 335,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Tr: 0,87 min.

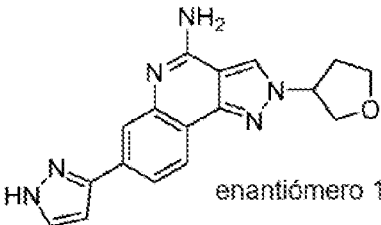
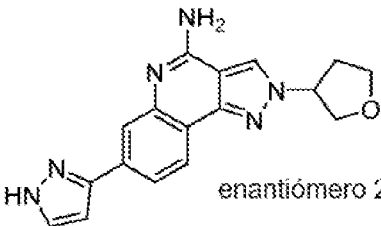
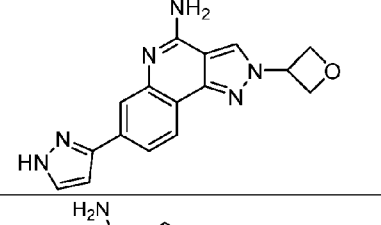
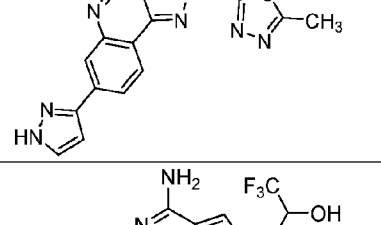
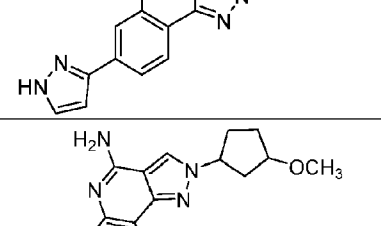
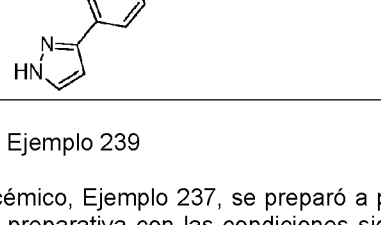
Los Ejemplos 211 a 246 se prepararon de acuerdo con procedimientos de síntesis similares a los descritos para los Ejemplos 207 y 208, 209, o 210 a partir de los materiales de partida de haluro, mesilato o alcohol de alquilo apropiados. La temperatura para las reacciones de alquilación variaron desde t_a hasta 90 °C, y, en algunos casos, se añadieron equivalentes adicionales del reactivo alquilante. Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 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 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,50 min con B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm).

Ej. n.º	Estructura	CL/EM $[\text{M}+\text{H}]^+$	Tr (min)	RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)
211		371,1	1,04	δ 13,22 - 13,01 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,92 (d a, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,63 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,42 - 2,35 (m, 2H)
213		378,2	0,67	δ 8,64 - 8,58 (m, 1H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,48 (t a, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,57 (t a, $J = 4,3$ Hz, 4H), 2,40 - 2,24 (m, 6H), 2,09 (dt, $J = 13,5, 6,5$ Hz, 2H)
215		309,1	1,04	δ 8,91 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,91 (d a, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,85 - 4,72 (m, 1H), 4,55 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,09 (quint., $J = 6,5$ Hz, 2H)
218		337,2	1,03	δ 8,49 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,64 (d a, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13 - 6,94 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,34 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,95 (quint., $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 2H)
220		293,1	1,02	δ 8,49 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d a, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 - 6,93 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,95 - 1,90 (m, 2H), 0,86 (t a, $J = 7,1$ Hz, 3H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
222		323,2	1,12	δ 8,92 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,91 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,64 (t a, <i>J</i> = 4,7 Hz, 2H), 3,86 (t a, <i>J</i> = 4,7 Hz, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 1,07 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)
224		315,1	0,95	δ 9,01 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,93 (d a, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 6,70 - 6,43 (m, 1H), 5,11 (td, <i>J</i> = 15,1, 2,3 Hz, 2H)
226		346,3	1,00	δ 9,00 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,90 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 2,38 (s, 3H)
229		335,2	0,96	δ 8,92 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,91 (d a, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 3,78 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 1H)
234		325,1	0,68	δ 8,92 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,92 (d a, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,31 (d a, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,60 (d a, <i>J</i> = 13,7 Hz, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 13,5, 8,7 Hz, 1H), 3,94 (s a, 1H)
236		335,1	0,97	δ 13,10 - 12,78 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,83 - 7,58 (m, 2H), 7,08 - 6,91 (m, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 4,77 - 4,69 (m, 1H), 4,02 (dd a, <i>J</i> = 11,0, 2,9 Hz, 2H), 2,18 - 2,12 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 2H); cuatro protones de CH no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
237		321,1	0,89	δ 13,42 - 13,09 (m, 1H), 9,68 - 9,47 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,13 - 8,92 (m, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,93 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,47 (td, <i>J</i> = 5,4, 2,9 Hz, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 3H), 3,92 (td, <i>J</i> = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,40 - 2,33 (m, 1H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
238	 enantiómero 1	321,3	1,04	δ 8,56 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 6,91 - 6,79 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,36 - 5,31 (m, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 3H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 1H)
239	 enantiómero 2	321,3	1,04	δ 8,57 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,62 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,36 - 5,32 (m, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 3H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,34 (dd a, <i>J</i> = 9,2, 5,4 Hz, 1H)
241	 enantiómero 1	307,2	0,84	δ 8,82 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,79 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,92 (quint., <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 5,08 - 5,04 (m, 2H), 5,03 - 5,00 (m, 2H)
243	 enantiómero 1	347,0	0,78	δ 8,67 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (d a, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,13 - 6,98 (m, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 2,48 (s, 3H)
245	 enantiómero 1	363,2	1,00	δ 8,64 (s a, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,04 - 6,91 (m, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H)
246	 enantiómero 1	349,1	1,13	δ 8,56 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,12 - 6,91 (m, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,11 - 4,06 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,38 - 2,25 (m, 3H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 1H)

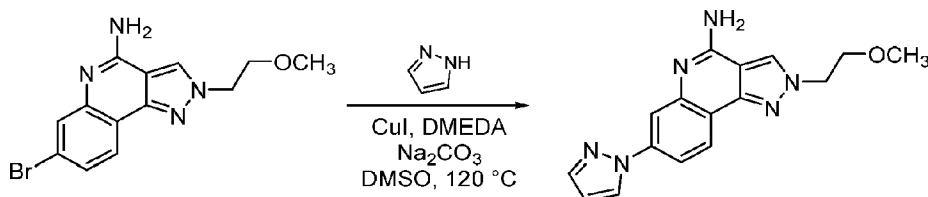
Ejemplo 238 y Ejemplo 239

El material racémico, Ejemplo 237, se preparó a partir de los materiales de partida apropiados y se purificó a través de SFC quiral preparativa con las condiciones siguientes para proporcionar el Ejemplo 238 y el Ejemplo 239 como isómeros individuales no asignados: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral AD, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 80 % de CO₂/20 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 100 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 238 (primer isómero en eluir) Tr: 25,73 min. Ejemplo 239 (segundo isómero en eluir) Tr: 30,37 min.

Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiralpak AD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase móvil: 80 % de CO₂/20 % de IPA p/0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 238 (primer isómero en eluir) Tr: 11,4 min. Ejemplo 239 (segundo isómero en eluir) Tr:

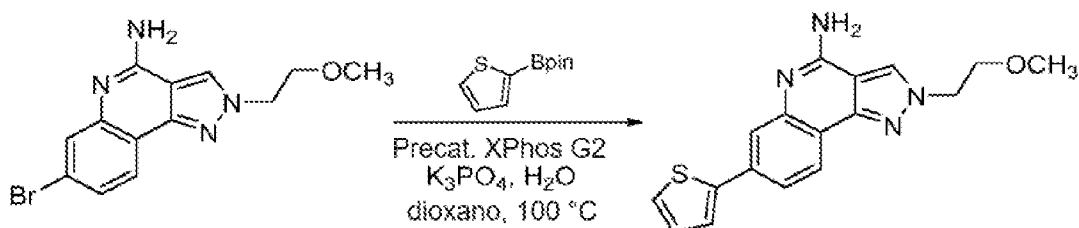
13,3 min.

Ejemplo 247. Preparación de 2-(2-metoxietil)-7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina



Una mezcla de 7-bromo-2-(2-metoxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (33 mg, 0,103 mmol), 1H-pirazol (10,49 mg, 0,154 mmol) y carbonato de sodio (43,6 mg, 0,411 mmol) se evacuó y recargó con N₂, a continuación se añadió DMSO (1027 µl). La mezcla resultante se roció con N₂ durante 10 min, a continuación se añadieron N,N'-dimetiletilendiamina (33,2 µl, 0,308 mmol) y yoduro de cobre (I) (29,4 mg, 0,154 mmol). La mezcla se roció con N₂ durante 1 min, a continuación se cerró herméticamente y se agitó a 120 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H₂O (20 ml), 1:1 de H₂O-NH₄OH ac. (20 ml), y NaCl ac. sat. (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF (2 ml), se filtró (filtro de jeringa), y se purificó a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 3 % de B, 3-43 % de B durante 20 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar 2-(2-metoxietil)-7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (17,4 mg, 52 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,57 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H). Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 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 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, a continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). m/z 308,9 [M+H]⁺; Tr: 1,13 min.

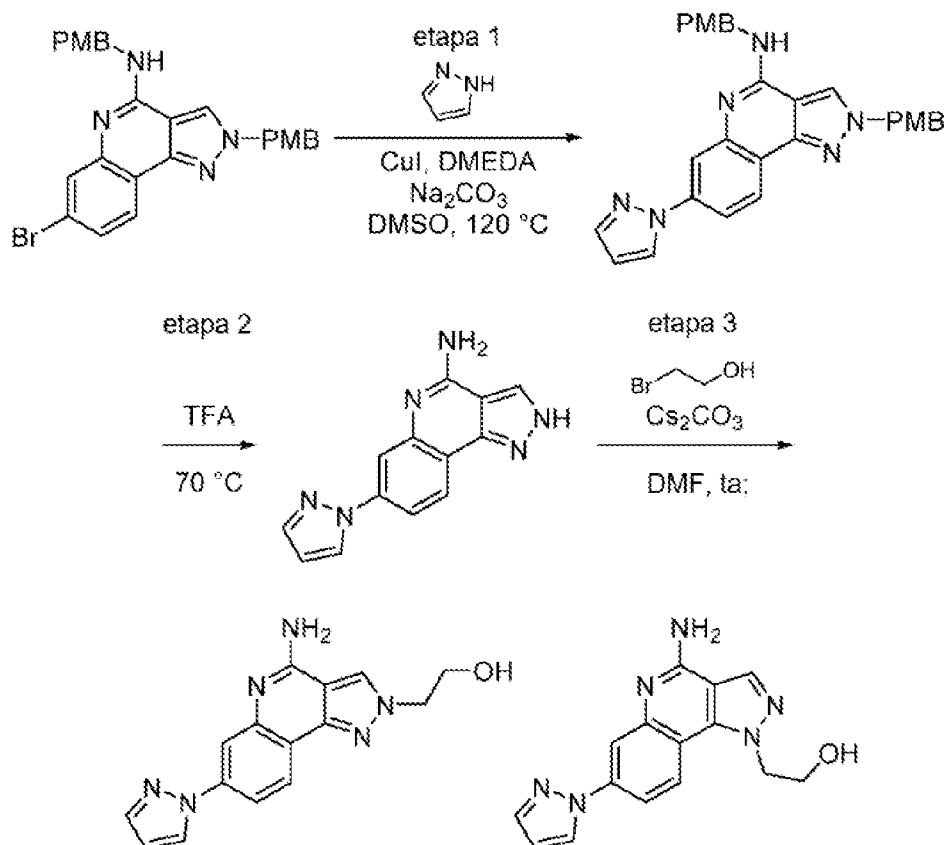
Ejemplo 248. Preparación de 2-(2-metoxietil)-7-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina



Una mezcla de 7-bromo-2-(2-metoxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (33 mg, 0,103 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (32,4 mg, 0,154 mmol) y fosfato de potasio tribásico (65,4 mg, 0,308 mmol) se evacuó y se recargó con N₂, a continuación se añadieron 1,4-dioxano (428 µl) y H₂O (86 µl). La mezcla resultante se roció con N₂ durante 15 min, a continuación se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (2,021 mg, 2,57 µmol). La mezcla se roció con N₂ durante 1 min, a continuación se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante 20 min. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con H₂O (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF (2 ml), se filtró (filtro de jeringa), y se purificó a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 14 % de B, 14-54 % de B durante 20 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar 2-(2-metoxietil)-7-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (26,9 mg, 81 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 5,0, 3,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,05 (m, 2H), 4,56 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,82 - 3,79 (m, 2H), 3,24 (s, 3H). Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 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 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, a

continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). m/z : 325,2 $[M+H]^+$; Tr: 1,28 min.

Ejemplos 249 y 250. Preparación de 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etan-1-ol (invención) y 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-1-il)etan-1-ol (no reivindicado).



Etapa 1. N,2-bis(4-metoxibencil)-7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina

Una mezcla de 7-bromo-N,2-bis(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (102 mg, 0,203 mmol), 1H-pirazol (20,69 mg, 0,304 mmol) y carbonato de sodio (86 mg, 0,810 mmol) se evacuó y recargó con N₂, a continuación se añadió DMSO (2026 µl). La mezcla resultante se roció con N₂ durante 10 min, a continuación se añadieron N,N'-dimetiletilendiamina (65,4 µl, 0,608 mmol) y yoduro de cobre (I) (57,9 mg, 0,304 mmol). La mezcla se roció con N₂ durante 1 min, a continuación se cerró herméticamente y se agitó a 120 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H₂O (20 ml), 1:1 de H₂O-NH₄OH ac. (20 ml), y NaCl ac. sat. (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice; gradiente lineal del 0-100 % de EtOAc-CH₂Cl₂) para proporcionar N,2-bis(4-metoxibencil)-7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (83,5 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM m/z 491 $[M+H]^+$; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (t a, J = 5,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 6,91 - 6,85 (m, 2H), 6,55 - 6,53 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

Etapa 2. 7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina, TFA

Una solución de N,2-bis(4-metoxibencil)-7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (82,5 mg, 0,168 mmol) en TFA (336 µl) se cerró herméticamente y se agitó a 70 °C durante 18 h, a continuación se enfrió a ta y se concentró al vacío. El material en bruto se concentró en CH₂Cl₂ (4 x 2 ml). El material en bruto se trituró con CH₂Cl₂ mezclándolo con CH₂Cl₂ (1 ml), filtrando y a continuación lavando con CH₂Cl₂ (3 x 1 ml) para proporcionar 7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina, TFA (52,8 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM m/z 251 $[M+H]^+$; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,35 - 13,08 (m, 1H), 9,78 - 9,51 (m, 1H), 8,88 - 8,59 (m, 3H), 8,34 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,13 - 8,00 (m, 1H), 7,88 (s a, 1H), 6,66 (s a, 1H).

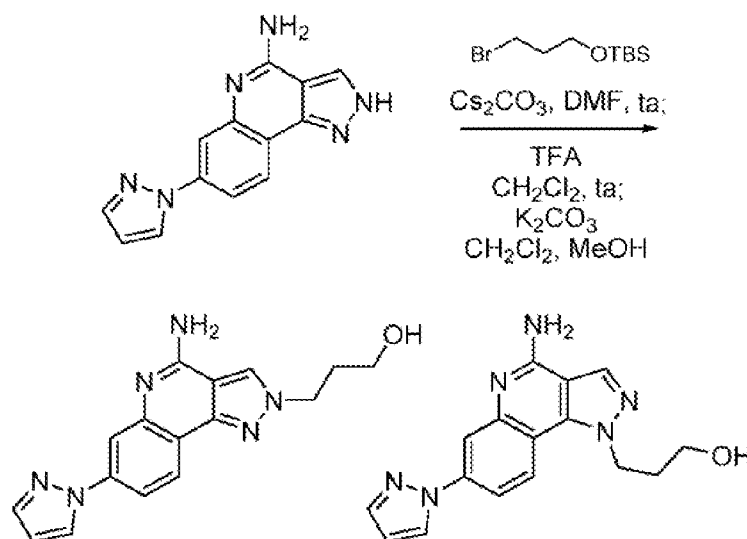
Etapa 3. 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etan-1-ol y 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-1-il)etan-1-ol

A una suspensión a ta de 7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina, TFA (26 mg, 0,071 mmol) en DMF (238 μ l) se añadió carbonato de cesio (69,8 mg, 0,214 mmol) seguido de 2-bromoetan-1-ol (5,56 μ l, 0,079 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 18 h y a 50 °C durante 6 h. La reacción se diluyó con H₂O (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF (2 ml), se filtró (filtro de jeringa), y se purificó a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 0 % de B, 0-40 % de B durante 25 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó mediante señales de EM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-1-il)etan-1-ol, TFA (4,1 mg, 14 %). El otro regioisómero se aisló también y se purificó adicionalmente a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 0 % de B, 0-40 % de B durante 25 minutos, a continuación, una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etan-1-ol, TFA (4 mg, 13 %).

Datos de caracterización para 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)etan-1-ol (Ejemplo 249): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (d a, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,16 (d a, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,50 (t a, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,88 (s a, 2H). Condiciones de CL/EM analítica: 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 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, a continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). *m/z* 295,1 [M+H]⁺; Tr: 0,81 min.

Datos de caracterización para 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-1-il)etan-1-ol (Ejemplo 250): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 - 8,64 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,19 - 5,07 (m, 1H), 4,86 (t a, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,93 (t a, *J* = 4,8 Hz, 2H). Condiciones de CL/EM analítica: 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 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, a continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). *m/z* 295,2 [M+H]⁺; Tr: 0,97 min.

Ejemplos 251 y 252. Preparación de 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)propan-1-ol (invención) y 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-1-il)propan-1-ol (no reivindicado)



A una suspensión a ta de 7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina, TFA (26 mg, 0,071 mmol) en DMF (238 μ l) se añadió carbonato de cesio (69,8 mg, 0,214 mmol) seguido de (3-bromopropoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (18,19 μ l, 0,079 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 2 h La reacción se diluyó con H₂O (2 ml) y se extrajo con

EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío.

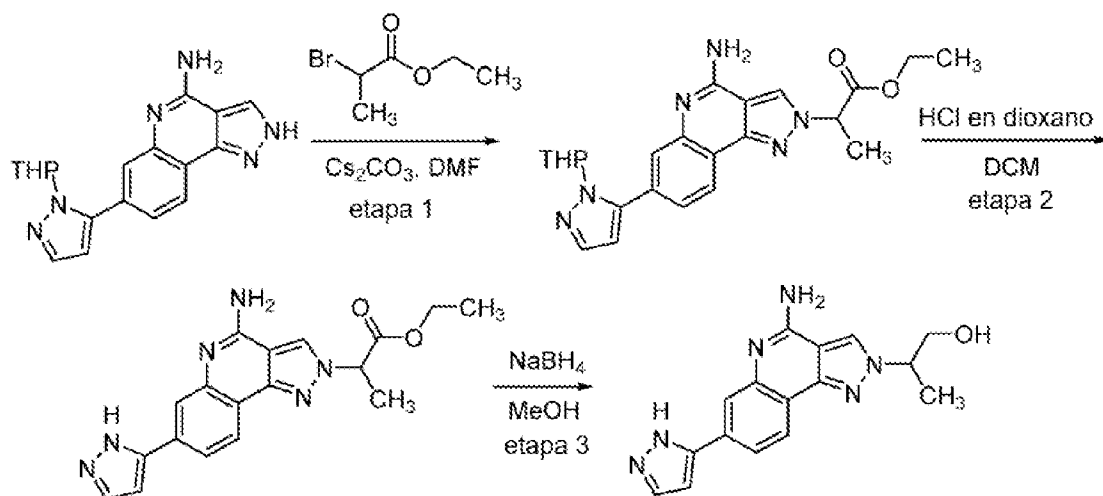
El material en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (150 μl) y se añadió TFA (150 μl). La reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío. El material en bruto se concentró en CH_2Cl_2 (300 μl).

El material en bruto se mezcló con CH_2Cl_2 (150 μl) y MeOH (150 μl), y se añadió carbonato de potasio (49 mg, 0,36 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 15 min. La reacción se diluyó con 1:1 de MeOH- CH_2Cl_2 (1 ml) y se filtró (filtro de pipeta). El filtrado se concentró al vacío, a continuación se mezcló con DMF (2 ml), se filtró (filtro de jeringa), y se purificó a través de CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 1 % de B, 1-41 % de B durante 20 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. Cada producto se purificó adicionalmente a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 0 % de B, 0-20 % de B durante 25 minutos, a continuación, una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)propan-1-ol, TFA (12,2 mg, 41 %) y 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-1-il)propan-1-ol, TFA (4,1 mg, 14 %).

Datos de caracterización para 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)propan-1-ol (Ejemplo 251): RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,90 - 8,88 (m, 1H), 8,61 - 8,57 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 7,95 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,91 - 4,75 (m, 1H), 4,54 (t a, J = 7,0 Hz, 2H), 3,45 (t a, J = 6,0 Hz, 2H), 2,08 (quint., J = 6,4 Hz, 2H). Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 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 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,50 min con B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). m/z 309,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Tr: 0,83 min.

Datos de caracterización para 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-1-il)propan-1-ol (Ejemplo 252): RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,85 (t a, J = 7,2 Hz, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 2H). Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 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 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, a continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). m/z 309,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Tr: 0,75 min.

Ejemplo 253. Preparación de 2-[4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il]propanoato de etilo



Etapla 1. Síntesis de 2-[4-amino-7-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il]propanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se dispuso 7-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (100 mg, 0,299 mmol, 1 equiv.), Cs_2CO_3 (292 mg, 0,89 mmol, 3 equiv.), DMF (5 ml), 2-bromopropanoato de

etilo (64,9 mg, 0,36 mmol, 1,2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 65 °C. El residuo se disolvió en 15 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 2x15 ml de acetato de etilo y se concentró. Esto dio como resultado 100 mg (77 %) de 2-[4-amino-7-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il]propanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 435,5.

Etapa 2. Síntesis de 2-[4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il]propanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se dispuso 2-[4-amino-7-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il]propanoato de etilo (100 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.), DCM (10 ml), HCl en dioxano (0,5 ml, 16,4 mmol, 71,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a ta. La mezcla resultante se concentró. Esto dio como resultado 60 mg (74 %) de 2-[4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il]propanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 351,4.

Etapa 3. Síntesis de 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)propan-1-ol

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se dispuso 2-[4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il]propanoato de etilo (60 mg, 0,171 mmol, 1 equiv.), MeOH (10 ml), NaBH₄ (16,20 mg, 0,428 mmol, 2,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla resultante se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna, Columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19x250 mm; fase móvil, Agua (0,05 % de TFA) y ACN (15 % de fase B hasta 25 % en 9 min); Detector, 254/210 nm. Esto dio como resultado 20 mg (27 %) de 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)propan-1-ol en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 309,2. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,82 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,77-7,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,83-6,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 1,69-1,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Los Ejemplos 254 a 285 se prepararon de acuerdo con procedimientos de síntesis similares a los descritos para los Ejemplos 150, 151, 209 o 253, a partir de los materiales de partida apropiados. Condiciones de CL/EM analítica:

A: Columna: PoroShell HPH C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 95 % de B durante 2 min, y después una parada 0,6 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

B: Columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,2 µm; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 95 % de B durante 2 min, y después una parada 0,7 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

C: Columna: Kinetex EVO C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,2 µm; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 10 % de B al 95 % de B durante 2 min, y después una parada 0,6 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

D: Columna: Kinetex Core-Shell XB-C18, 2,1 mm x 30 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 35 % de B durante 1,7 min, a continuación hasta el 100 % durante 0,5 min, a continuación una parada de 0,6 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

E: Columna: PoroShell HPH C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 0 % de B al 30 % de B durante 3 min, a continuación hasta el 95 % durante 0,2 min, a continuación una parada de 1,0 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

F: Columna: XSelect HSS T3, 4,6 mm x 100 mm, partículas de 3,7 µm; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 10 % de B al 95 % de B durante 6,0 min, a continuación una parada de 2,0 min al 100 % de B; Flujo: 1,5 ml/min; Detección: UV.

G: Columna: Ascentis Express C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 95 % de B durante 2,0 min, a continuación una parada de 0,7 min al 95 % de B; Flujo: 1,5 ml/min; Detección: EM y UV.

H: Columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,2 µm; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 50 % de B durante 3 min, y a continuación al 95 % de B durante 0,3 min, a continuación una parada de 0,4 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

I: Columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,2 µm; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 40 % durante 3 min, y a continuación al 100 % de B durante 0,3 min, a continuación una parada de 0,4 min al 95 % de B; Flujo: 1,2 ml/min; Detección: EM y UV.

J: Columna: PoroShell HPH C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 95 % de B durante 3,2 min, y después una parada 1,0 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

K: Columna: PoroShell HPH C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 40 % de B durante 3,0 min, a continuación hasta el 95 % de B durante 0,2 min, a continuación una parada de 1,0 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

L: Columna: PoroShell HPH C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: agua con bicarbonato de

amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 95 % de B durante 1,7 min, a continuación una parada de 1,0 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

M: Columna: Titan C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,9 µm; ; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 50 % durante 2,2 min, a continuación hasta el 100 % de B durante 0,8 min, a continuación una parada de 0,8 min al 95 % de B; Flujo: 0,7 ml/min; Detección: EM y UV.

N: Columna: Ascentis Express C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 100 % de B durante 2,0 min, a continuación una parada de 0,8 min al 95 % de B; Flujo: 1,5 ml/min; Detección: EM y UV.

O: Columna: Kinetex Core-Shell XB-C18, 2,1 mm x 30 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 100 % de B durante 0,8 min, a continuación una parada de 0,5 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)/condiciones de CL	RMN de ¹ H, a menos que se indique otra cosa, 400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄
254		350,3	1,151 D	δ 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 6,77 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,61-4,45 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,26 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H)
255		350,4	2,58/E	δ 8,45 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,77 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,49 (dd, <i>J</i> = 13,9, 5,5 Hz, 1H), 4,42 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 3,87 (dd, <i>J</i> = 10,8, 2,6 Hz, 1H), 3,79 (dt, <i>J</i> = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 2,95 (m, 2H)
256		364,0	1,16/A	δ 8,31 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,43 (s, 6H)
257		308,2	2,20/F	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,28-8,13 (m, 2H), 7,98-7,87 (m, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,74-4,64 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H)
258		376,2	0,88/G	RMN de ¹ H (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 6,83-6,82 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,70-4,63 (m, 2H), 4,57-4,51 (m, 1H), 3,58-3,45 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,08-2,07 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H)
259		350,2	1,92/H	δ 8,74-8,72 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,33-8,31 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 6,83-6,82 (m, 1H), 4,78-4,67 (m, 2H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,03-2,02 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 1,73 (s, 1H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)/condiciones de CL	RMN de ¹ H, a menos que se indique otra cosa, 400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄
260		364,2	1,01/B	δ 8,86 (s, 1H), 8,34-8,32 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,78-7,77 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,83-6,82 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,83 (s, 4H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,08 (s, 4H)
261		322,2	1,71/I	δ 8,93 (s, 1H), 8,42-8,40 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,06-8,05 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,80-7,79 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,87-6,86 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,04-5,02 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,94-3,91 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,10 (s, 6H)
262		420,0	1,62/J	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,34 - 12,88 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,88 - 7,55 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 6,97 - 6,94 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 2,12 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 1,90 (m, 1H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 1,38 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 6H)
263		378,5	2,47/I	RMN de ¹ H (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,46 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,77 - 4,56 (m, 2H), 3,77 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 3,63 (dd, <i>J</i> = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,34 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 2H), 2,81 - 2,66 (m, 1H), 2,57 (dd, <i>J</i> = 12,4, 4,6 Hz, 1H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)
264		438,0	1,28/A	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,28 (d, <i>J</i> = 200,7 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 39,7 Hz, 2H), 3,95 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,54 (dt, <i>J</i> = 36,0, 10,7 Hz, 2H), 3,19 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 3,01 (s, 1H), 1,70 (d, <i>J</i> = 21,8 Hz, 6H)
265		392,3	1,94/K	δ 8,92 (s, 1H), 8,37-8,34 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,78-7,77 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,85-6,84 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,03-4,93 (m, 2H), 3,93-3,59 (m, 5H), 3,50 (s, 3H), 3,48-3,36 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 2H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)/condiciones de CL	RMN de ¹ H, a menos que se indique otra cosa, 400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄
266		378,2	1,05/B	δ 8,89 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,78-7,77 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,84-6,83 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,98-4,96 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,13-3,12 (m, 2H), 2,21 (s, 2H)
267		322,0	1,03/L	RMN de ¹ H (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,90 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 1,45 (s, 6H)
268		364,2	1,02/B	δ 8,85 (s, 1H), 8,40-8,38 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,05-8,04 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,78-7,77 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,84-6,83 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,96-4,84 (m, 2H), 4,66 - 4,65 (m, 2H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,45 (s, 3H)
269		392,4	1,06/A	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,12 (d, <i>J</i> = 184,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,94 - 7,43 (m, 3H), 6,91 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,02 - 4,92 (m, 2H), 4,66 - 4,56 (m, 0,6H), 4,35 - 4,18 (m, 0,7H), 4,10 - 3,99 (m, 0,7H), 3,77 - 3,59 (m, 2H), 3,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,39 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 0,4H), 2,10 - 1,51 (m, 3H)
270		403,3	1,21/A	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,88 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,56-4,42 (m, 2H), 4,38-4,28 (m, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 15,1 Hz, 7H), 1,24 (s, 3H)
271		334,2	1,66/I	δ 8,85 (s, 1H), 8,41-8,39 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,78-7,77 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,84-6,83 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,87-4,86 (m, 2H), 4,21 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 4H), 3,87-3,86 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,51 (s, 2H).

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)/condiciones de CL	RMN de ¹ H, a menos que se indique otra cosa, 400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄
272		364,3	0,94/B	RMN de ¹ H (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74-8,71 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,35-8,32 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 6,83-6,82 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,74-4,70 (m, 2H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,75 (s, 1H), 1,16-1,10 (m, 3H)
273		396,3	1,87/M	δ 8,44 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,64-4,46 (m, 3H), 1,48-1,37 (m, 9H)
274		362,2	0,71/N	RMN de ¹ H (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,96 (s, 1H), 8,36-8,33 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,78-7,77 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,85-6,84 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,00-4,96 (m, 2H), 4,21-4,19 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,24-2,06 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,42-1,38 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
275		336,3	0,53/O	RMN de ¹ H (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (s, 1H), 8,36-8,33 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,78-7,77 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,84-6,83 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,91-4,70 (m, 2H), 3,78-3,75 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,60-3,51 (m, 1H), 1,41-1,38 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6H)
276		405,3	1,17/C	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,35 - 12,88 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 4,57 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 3,43 (m, 4H), 2,88 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,98 (s, 3H)
277		308,3	0,70/B	RMN de ¹ H (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,46 (s, 1), 8,27-8,24 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 6,77-6,76 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,62-4,58 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,22-3,18 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H)

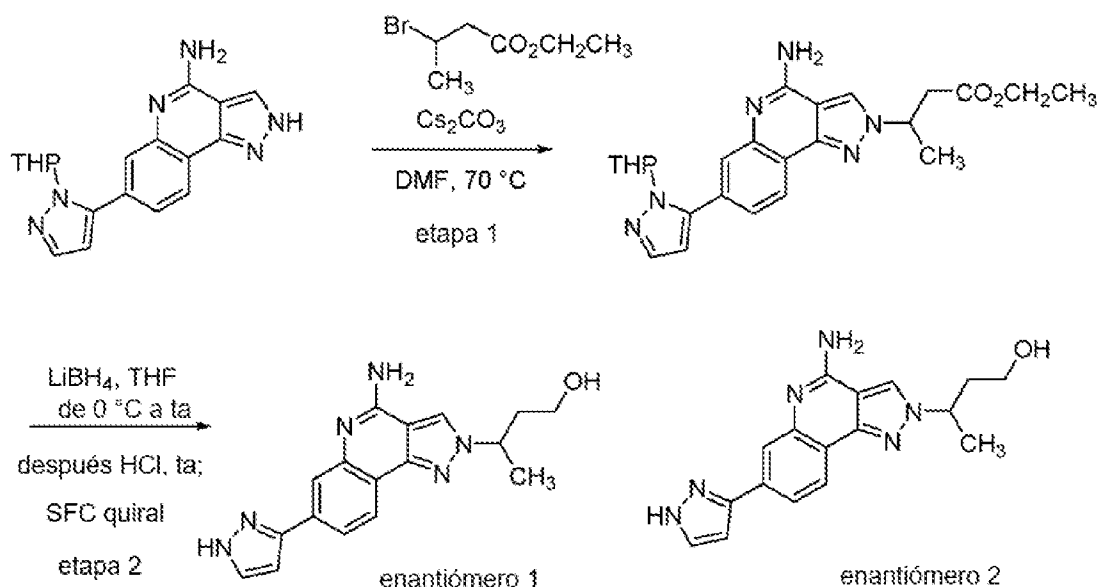
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)/condiciones de CL	RMN de ¹ H, a menos que se indique otra cosa, 400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄
278		334,2	1,00/B	δ 8,87 (s, 1H), 8,40-8,38 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97-7,96 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,84-6,83 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,87-4,75 (m, 1H), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 2H), 2,42 - 2,38 (m, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 1H)
279		322,1	0,64/N	RMN de ¹ H (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (s, 1H), 8,38-8,35 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98-7,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 6,84-6,83 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 2H), 3,76-3,72 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,25-3,17 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,39-1,34 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H)
280		348,3	1,06/A	RMN de ¹ H (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,88 (s, 1H), 8,35-8,32 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,77-7,76 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,84-6,83 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,66-3,62 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,37-2,15 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 2H)
281		323,2	1,22/B	δ 8,80 (s, 1H), 8,35-8,33 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,04-8,03 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,77-7,76 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,83-6,82 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,99-4,88 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,72-1,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H)
282		309,2	1,19/B	δ 8,86 (s, 1H), 8,34-8,32 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 7,79-7,78 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,85-6,84 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,57-4,57 (m, 1H), 4,43-4,31 (m, 2H), 1,39-1,38 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 3H)
283		323,2	1,25/B	RMN de ¹ H (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,84 (s, 1H), 8,34-8,32 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,79-7,78 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,85-6,84 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 1,30 (s, 6H)
284		323,2	2,03/H	δ 8,73 (s, 1H), 8,29-8,29 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,77-7,76 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,83-6,82 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,62-4,59 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,26-1,24 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)/condiciones de CL	RMN de ¹ H, a menos que se indique otra cosa, 400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄
285		337,2	2,19/H	δ 8,75 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,77-7,76 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,83-6,82 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,65-4,61 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 2H), 1,31 (s, 6H)

Ejemplos 287 y 288



5

Etapa 1. 3-(4-Amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)butanoato de etilo

A una suspensión de 7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (100 mg, 0,299 mmol) y carbonato de cesio (292 mg, 0,897 mmol) en DMF (997 µl) se añadió 3-bromobutanoato de etilo (87 mg, 0,449 mmol). La suspensión se agitó a 70 °C durante 3 h. Se añadió 3-bromobutanoato de etilo adicional (87 mg, 0,449 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 2 h y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice; gradiente lineal del 0-10 % de MeOH-CH₂Cl₂) para proporcionar 3-(4-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)butanoato de etilo (85,8 mg, 0,191 mmol, 64,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 449 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,50 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,29 (d a, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,12 - 5,02 (m, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 3H), 3,58 (t a, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,63 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,55 (t a, *J* = 8,6 Hz, 3H), 1,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

20

Etapa 2. 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)butan-1-ol

A una suspensión a 0 °C de 3-(4-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)butanoato de etilo (85 mg, 0,190 mmol) en THF (1895 µl) se añadió borohidruro de litio (solución 2 M en THF) (284 µl, 0,569 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió borohidruro de litio adicional (solución 2 M en THF) (284 µl, 0,569 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a ta durante 1,25 h antes de añadirse metanol (46,1 µl, 1,137 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a ta durante 3 días. La reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se disolvió en MeOH (630 µl) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (47,4 µl, 0,190 mmol). La reacción se diluyó con MeOH (1,5 ml) y CH₂Cl₂ (1,5 ml) (dando una solución transparente), y se añadió carbonato soportado en sílice (SiliBond Carbonate, Silicycle, 0,51 mmol/g) (1,5 g, 0,765 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se filtró y se lavó con de MeOH-CH₂Cl₂ al

25

30

50 % (3 x 6 ml). Se añadió Celite al filtrado (suficiente para cargar un cartucho de carga de 5 g). La mezcla se concentró al vacío. Este material se cargó en seco y se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice RediSep Gold con 5 g de cartucho de carga sólida; gradiente lineal del 0-70 % de MeOH-CH₂Cl₂) para proporcionar 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)butan-1-ol (38 mg, 55 %). CLEM *m/z* 323,6 [M+H]⁺.

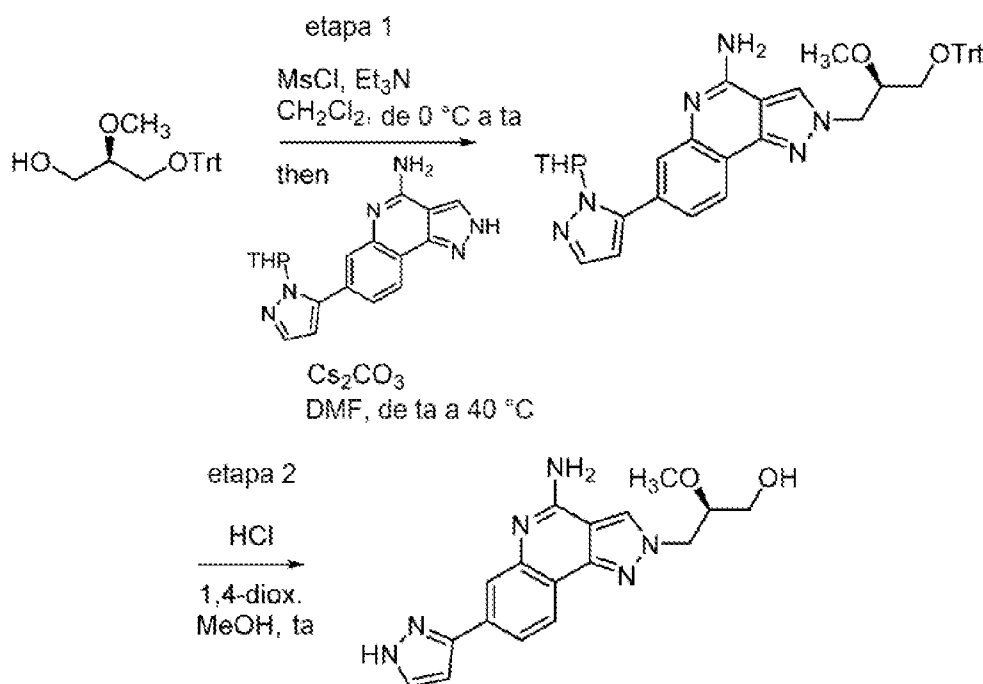
El compuesto racémico se purificó a través de SFC quiral preparativa con las condiciones siguientes para proporcionar los Ejemplos 287 y 288 como isómeros individuales no asignados: Instrumento: Berger SFC MGII; Columna: ChiralCEL YMC SB, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 85 % de CO₂/15 % de MeOH con 0,1 % de NH₄OH; Condiciones de flujo: 85 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 287 (primer isómero de elución). Ejemplo 288 (segundo isómero de elución).

Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Sistema de SFC analítica de Agilent; Columna: YMC SB, 4,6 x 250 mm, 5 micras; Fase móvil: 85 % de CO₂/15 % de IPA con 0,1 % de NH₄OH; Condiciones de flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 287 (primer isómero en eluir) Tr: 30,9 min. Ejemplo 288 (segundo isómero en eluir) Tr: 33,4 min.

Ejemplo 287: CL-EM *m/z* 323 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,47 - 12,74 (m, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,00 - 6,94 (m, 5H), 6,77 (s a, 1H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 4,61 (t a, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,58 (d a, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 288: CL-EM *m/z* 323 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,41 - 12,85 (m, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,99 - 6,91 (m, 5H), 6,76 (s a, 1H), 4,87 - 4,77 (m, 1H), 4,61 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 289. Preparación de (2R)-3-[4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il]-2-metoxipropan-1-ol, HCl



Etapa 1. 2-((R)-2-metoxi-3-(tritoloxi)propil)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina

A una solución a 0 °C de (R)-2-metoxi-3-(tritoloxi)propan-1-ol (156 mg, 0,449 mmol) en CH₂Cl₂ (997 µl) se añadió trietilamina (125 µl, 0,897 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (34,7 µl, 0,449 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con H₂O (2 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.

El material en bruto se disolvió en DMF (997 µl) y se añadió a una mezcla de 7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (100 mg, 0,299 mmol) y carbonato de cesio (292 mg, 0,897 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 2 h, a continuación a 40 °C durante 3 h, y a continuación a ta durante una noche. La reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con NaCl ac. sat. (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g de gel de sílice RediSep Gold; gradiente lineal del 0-10 % de MeOH-CH₂Cl₂) para proporcionar 2-((R)-2-metoxi-3-(tritoloxi)propil)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (80 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. El producto era el segundo de los dos picos regioisoméricos observados que se iban a eluir en la columna. CL-EM *m/z* 665 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 - 8,44 (m, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 6H), 7,36 - 7,29 (m, 7H), 7,28 - 7,22 (m, 3H), 7,01 (s, 2H), 6,52 - 6,47 (m, 1H), 5,34 - 5,28 (m, 1H), 4,68 - 4,53 (m, 2H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 1H), 3,22 - 3,19 (m, 3H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,63 - 1,48 (m, 3H).

Etapas 2. (R)-3-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metoxipropan-1-ol, HCl

A una solución a ta de 2-((R)-2-metoxi-3-(tritoloxi)propil)-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (80 mg, 0,120 mmol) en MeOH (401 µl) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (90 µl, 0,361 mmol). La reacción se agitó a ta durante 15 min. La reacción se añadió a Et₂O (6 ml) y los sólidos resultantes se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con Et₂O (3 x 2 ml). Los sólidos se disolvieron en 1:1 MeCN-H₂O (2 ml), se filtraron, se congelaron a -78 °C, y se liofilizaron para proporcionar (R)-3-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metoxipropan-1-ol, HCl (34 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,16 (s, 1H), 9,81 - 9,66 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,68 - 8,53 (m, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 14,1, 3,5 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 14,1, 7,7 Hz, 1H), 3,71 (td, *J* = 8,1, 5,0 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H). Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 2 % de B al 98 % de B durante 1 min, a continuación una parada de 0,50 min en 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: EM y UV (254 nm). *m/z* 339,2 [M+H]⁺; Tr: 0,52 min.

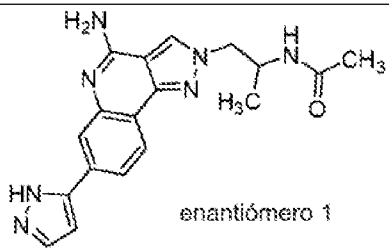
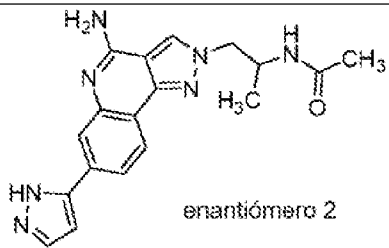
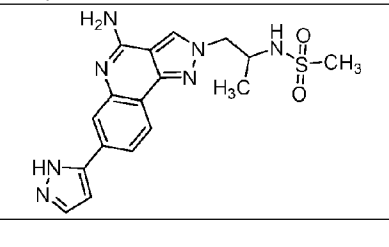
Del Ejemplo 290 al Ejemplo 301 se prepararon de acuerdo con procedimientos de síntesis similares a los descritos para los Ejemplos 150 y 151 a partir de los materiales de partida apropiados. Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,50 min con B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). Los Ejemplos 300 y 299 se prepararon como isómeros individuales no asignados por purificación del material racémico a través de SFC quirral con las condiciones siguientes: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral IC, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 60 % de CO₂/40 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 300 (primer isómero en eluir) Tr: 7,50 min. Ejemplo 299 (segundo isómero en eluir) Tr: 9,91 min. Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral AD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase móvil: 85 % de CO₂/15 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 300 (primer isómero en eluir) Tr: 5,3 min. Ejemplo 299 (segundo isómero en eluir) Tr: 6,8 min.

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
290		336,2	1,0	δ 8,43 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 1H), 7,63 (d a, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,07 - 6,89 (m, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,45 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,65 - 3,59 (m, 2H), 1,80 (s, 3H)
291		387,2	1,09	δ 8,43 (s, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,78 - 7,59 (m, 2H), 7,06 - 6,90 (m, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 4,53 - 4,47 (m, 2H), 3,68 - 3,64 (m, 2H), 1,55 - 1,51 (m, 2H), 1,42 - 1,38 (m, 2H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
292		366,1	0,66	δ 13,33 - 13,04 (m, 2H), 9,76 - 9,58 (m, 1H), 8,98 - 8,88 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d a, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 5,17 - 5,03 (m, 1H), 4,66 (dd, <i>J</i> = 13,8, 4,7 Hz, 1H), 4,45 (dd, <i>J</i> = 13,6, 8,1 Hz, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,50 - 3,44 (m, 2H), 1,78 (s, 3H)
293		445,1	1,29	δ 13,49 - 13,07 (m, 1H), 9,59 (s a, 1H), 9,06 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 8,09 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 6,80 (s a, 1H), 4,89 (s, 2H), 1,48 (s, 6H)
294		431,2	1,30	δ 9,06 (d a, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, <i>J</i> = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,66 (d a, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,74 - 4,54 (m, 3H), 1,21 (d a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 3H)
295		431,18	1,29	δ 9,22 (d a, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,79 - 8,66 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,66 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 4,73 - 4,50 (m, 3H), 1,22 (d a, <i>J</i> = 5,7 Hz, 3H)
296		380,05	1,01	δ 8,45 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,64 (d a, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,57 - 4,35 (m, 3H), 3,28 (s, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,12 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H)
297		364,3	1,07	δ 8,41 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 2,05 (c, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,10 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H)
298		394,3	1,12	δ 8,48 (s, 1H), 8,09 (d a, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,66 (d a, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (d a, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 4,50 (d a, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 1,17 - 1,07 (m, 6H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
299	 enantiómero 1	350,18	0,98	δ 8,42 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d a, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,34 - 4,20 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
300	 enantiómero 2	350,19	0,99	δ 8,42 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d a, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,34 - 4,20 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
301	 enantiómero 3	385,9	1,04	δ 8,81 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,88 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,68 (m, 1H), 6,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 13,7, 7,9 Hz, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 1H), 3,77 (s a, 1H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

Del Ejemplo 303 al Ejemplo 406 se prepararon de acuerdo con procedimientos de síntesis similares a los descritos para el Ejemplo 207 y el Ejemplo 208, el Ejemplo 209, el Ejemplo 210 o el Ejemplo 210 a partir de los materiales de partida de haluro de alquilo, mesilato, tosilato, epóxido o alcohol apropiados, que, en algunos casos, pueden contener grupos protectores apropiados. La temperatura para las reacciones de alquilación variaron desde ta hasta 90 °C, y, en algunos casos, se añadieron equivalentes adicionales del reactivo alquilante. Condiciones de CL/EM analítica: 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 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,50 min con B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm).

Los Ejemplos siguientes se prepararon como isómeros individuales no asignados por purificación del material racémico a través de SFC quiral con las condiciones siguientes:

Ejemplos 315 y 316: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral AD, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 75 % de CO₂/25 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 100 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 315 (primer isómero en eluir) Tr: 10,61 min. Ejemplo 316 (segundo isómero en eluir) Tr: 14,97 min. Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiralpak AD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase móvil: 75 % de CO₂/25 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 315 (primer isómero en eluir) Tr: 5,2 min. Ejemplo 316 (segundo isómero en eluir) Tr: 7,0 min.

Ejemplos 318 y 319: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral AD, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 65 % de CO₂/35 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 100 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 318 (primer isómero en eluir) Tr: 5,47 min. Ejemplo 319 (segundo isómero en eluir) Tr: 11,53 min. Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiralpak AD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase móvil: 65 % de CO₂/35 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 318 (primer isómero en eluir) Tr: 2,6 min. Ejemplo 319 (segundo isómero en eluir) Tr: 5,2 min.

Ejemplos 324 y 325: Instrumento: Berger SFC MGII; Columna: CHIRALCEL AS SFC 30 X 250 mm DI, 5 μ m; Fase móvil: 78/18 de CO₂/(MeOH con 0,5 % de DEA); Condiciones de flujo: 65 ml/min; Longitud de onda del detector: 270 nm. Ejemplo 324 (primer isómero en eluir) Tr: 60 min. Ejemplo 325 (segundo isómero en eluir) Tr: 65 min. Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Sistema de SFC analítica de Agilent; Columna: Columna AS 4,6 X 250 mm DI, 5 μ m; Fase móvil: 85/15 de CO₂/(MeOH con 0,5 % de DEA); Condiciones de flujo: 2 ml/min. Ejemplo 324 (primer isómero en eluir) Tr: 44,0 min. Ejemplo 325 (segundo isómero en eluir) Tr: 48,4 min.

Ejemplos 327 y 328: Instrumento: Berger SFC MGII; Columna: CHIRALCEL YMC SB SFC 30 X 250 mm DI, 5 µm; Fase móvil: 78/18 de CO₂/(MeOH con 0,5 % de DEA); Condiciones de flujo: 85 ml/min; Longitud de onda del detector: 265 nm. Ejemplo 327 (primer isómero en eluir) Tr: 55 min. Ejemplo 328 (segundo isómero en eluir) Tr: 61 min. Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Sistema de SFC analítica de Agilent; Columna: Columna YMC SB 4,6 X 250 mm DI, 5 µm; Fase móvil: 80/20 de CO₂/(MeOH con 0,5 % de DEA); Condiciones de flujo: 2 ml/min. Ejemplo 327 (primer isómero en eluir) Tr: 22,3 min. Ejemplo 328 (segundo isómero en eluir) Tr: 25,5 min.

Ejemplos 337 y 338: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral OJ, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 90 % de CO₂/10 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 100 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 337 (primer isómero en eluir) Tr: 16,36 min. Ejemplo 338 (segundo isómero en eluir) Tr: 26,8 min. Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral OJ, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase móvil: 90 % de CO₂/10 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 337 (primer isómero en eluir) Tr: 9,9 min. Ejemplo 338 (segundo isómero en eluir) Tr: 14,3 min.

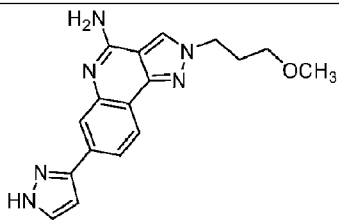
Ejemplos 341 y 342: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral AD, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 65 % de CO₂/35 % de IPA-ACN 50-50 con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 100 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 341 (primer isómero en eluir) Tr: 17,91 min. Ejemplo 342 (segundo isómero en eluir) Tr: 22,64 min. Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral AD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase móvil: 65 % de CO₂/35 % de IPA-ACN 50-50 con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 341 (primer isómero en eluir) Tr: 7,2 min. Ejemplo 342 (segundo isómero en eluir) Tr: 8,8 min.

Ejemplos 344 y 345: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral OD, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 80 % de CO₂/20 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 100 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 344 (primer isómero en eluir) Tr: 23,91 min. Ejemplo 345 (segundo isómero en eluir) Tr: 29,15 min. Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral OD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase móvil: 80 % de CO₂/20 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 344 (primer isómero en eluir) Tr: 8,0 min. Ejemplo 345 (segundo isómero en eluir) Tr: 9,8 min.

Ejemplos 346 y 347: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral AD, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 85 % de CO₂/15 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 100 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 346 (primer isómero en eluir) Tr: 21,99 min. Ejemplo 347 (segundo isómero en eluir) Tr: 26,03 min. Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral AD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase móvil: 85 % de CO₂/15 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 346 (primer isómero en eluir) Tr: 10,8 min. Ejemplo 347 (segundo isómero en eluir) Tr: 12,9 min.

Ejemplos 376 y 377: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral IC, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 75 % de CO₂/25 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 376 (primer isómero en eluir) Tr: 26,43 min. Ejemplo 377 (segundo isómero en eluir) Tr: 30,30 min. Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micras; Fase móvil: 75 % de CO₂/25 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 376 (primer isómero en eluir) Tr: 19,6 min. Ejemplo 377 (segundo isómero en eluir) Tr: 21,9 min.

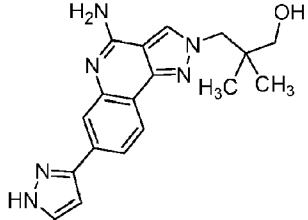
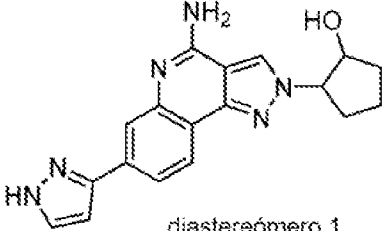
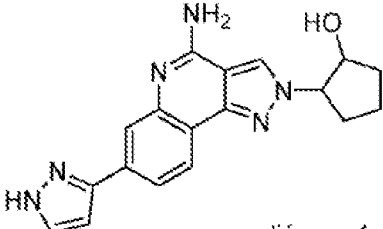
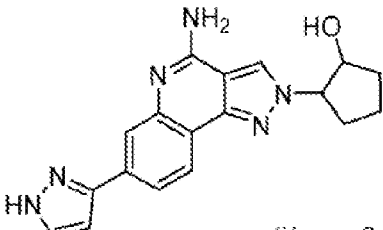
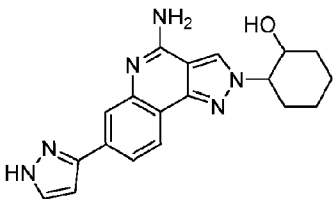
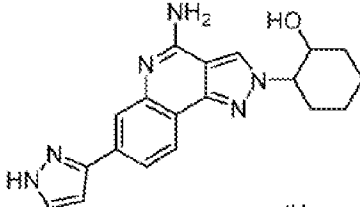
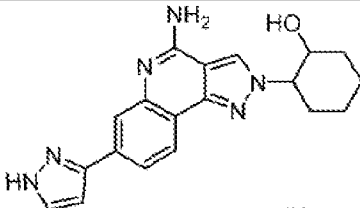
Ejemplos 378 y 379: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral OD, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 65 % de CO₂/35 % de IPA p/0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 100 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 378 (primer isómero en eluir) Tr: 6,98 min. Ejemplo 379 (segundo isómero en eluir) Tr: 10,17 min. Condiciones de SFC Quiral Analítica: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral OD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase móvil: 65 % de CO₂/35 % de IPA p/0,1 % de DEA; Condiciones de flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Ejemplo 378 (primer isómero en eluir) Tr: 2,4 min. Ejemplo 379 (segundo isómero en eluir) Tr: 3,0 min.

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
303		323,2	1,00	δ 8,48 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,64 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,00 (m, 2H), 6,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,45 (t a, J = 6,9 Hz, 2H), 3,31 (t a, J = 6,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,14 (quint., J = 6,5 Hz, 2H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
304		348,2	0,88	δ 9,01 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,94 (d a, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 4,91 (t a, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 2,05 - 1,83 (m, 4H); dos protones de CH no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
305		307,2	1,18	δ 8,71 - 8,62 (m, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,45 (t a, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,31 (sxt, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 0,92 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H)
307		339,1	0,84	δ 8,88 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (d a, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,91 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,54 (dd, <i>J</i> = 13,7, 3,1 Hz, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 13,7, 8,5 Hz, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 3,31 (s, 3H)
308		323,2	1,00	δ 8,87 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 1H), 7,91 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,96 - 4,83 (m, 1H), 4,52 (dd, <i>J</i> = 13,6, 5,9 Hz, 1H), 4,30 (dd, <i>J</i> = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 3,34 (t a, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 0,85 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H)
309		339,2	0,74	δ 8,93 (s, 1H), 8,19 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,91 (d a, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,66 (t a, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 4,29 - 3,97 (m, 4H), 3,92 (t a, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H)
310		353,2	0,93	δ 8,92 - 8,88 (m, 1H), 8,19 (d a, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,92 (d a, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,65 (d a, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 3,91 (s a, 2H), 3,41 - 3,38 (m, 2H), 3,18 - 3,16 (m, 3H); dos protones de CH no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
312		335,1	1,18	δ 13,12 (s a, 1H), 9,09 (s a, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 2H), 6,82 (s a, 1H), 4,78 - 4,67 (m, 1H), 4,11 (dd a, <i>J</i> = 11,5, 3,5 Hz, 1H), 3,94 (dd a, <i>J</i> = 11,4, 7,2 Hz, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,64 (ddd, <i>J</i> = 11,3, 8,0, 3,4 Hz, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 2H)

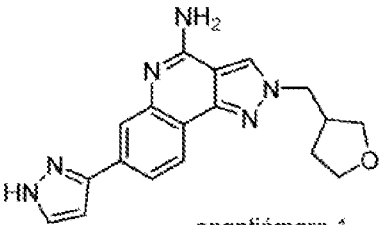
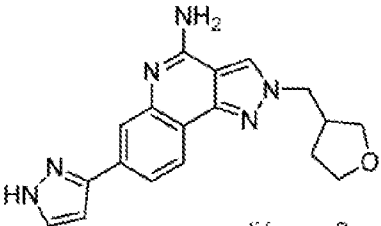
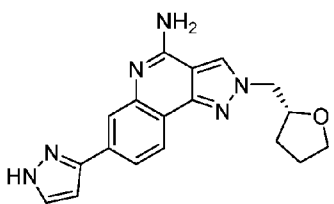
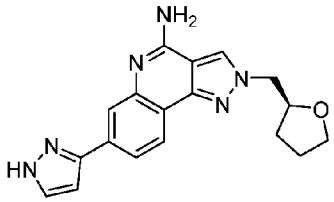
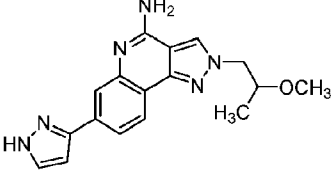
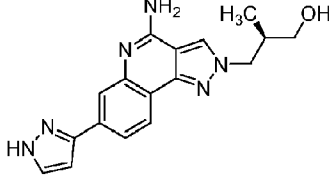
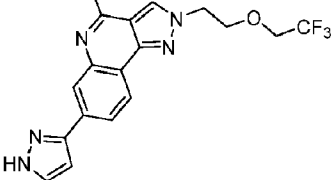
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
313		337,1	0,99	δ 13,23 - 13,03 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,83 (dt, <i>J</i> = 4,3, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,04 (s a, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,20 (d a, <i>J</i> = 2,5 Hz, 2H), 0,90 (s, 6H)
314	 diastereómero 1	335,1	1,00	δ 8,55 (s, 1H), 8,09 (d a, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,64 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,01 (m, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 5,43 - 5,24 (m, 1H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 4,34 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,69 - 1,58 (m, 1H)
315	 enantiómero 1	335,2	1,01	δ 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,62 (d a, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (s a, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 5,37 (s a, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 1H)
316	 enantiómero 2	335,2	1,01	δ 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,62 (d a, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 6,82 (s a, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 1H)
317		349,1	1,09	δ 8,48 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (d a, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,11 - 6,94 (m, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,00 (ddd, <i>J</i> = 6,0, 4,1, 1,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 3H)
318	 enantiómero 1	349,3	1,10	δ 8,45 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,61 (d a, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 6,86 (s a, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 4,96 (d a, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 3H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 3H)
319	 enantiómero 2	349,2	1,10	δ 8,45 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 6,83 (s a, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,96 (d a, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 3H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 3H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
320		365,2	1,00	δ 13,20 - 13,03 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,68 - 3,56 (m, 4H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,36 (d a, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H)
321		297,1	1,03	δ 13,22 - 13,05 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,92 (d a, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,99 - 4,81 (m, 4H)
322		337,1	1,09	δ 13,27 - 13,00 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,91 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,14 (s, 6H)
323		337,1	0,78	δ 8,58 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,65 (d a, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,14 - 6,97 (m, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,89 (d a, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,54 (s a, 1H), 4,29 (dd, <i>J</i> = 9,9, 6,2 Hz, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 1H)
324		337,2	0,74	δ 8,66 (s a, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 1H)
325		337,1	0,75	δ 8,71 - 8,60 (m, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,82 - 7,60 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,72 - 3,65 (m, 1H)
326		293,2	1,06	δ 8,55 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,64 (d a, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,16 - 6,95 (m, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 1,56 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H)

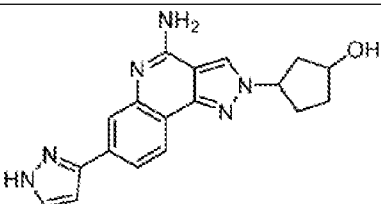
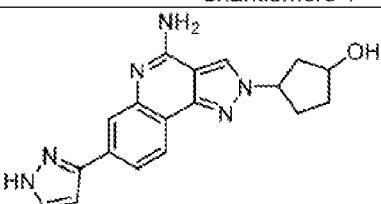
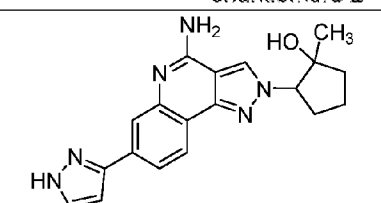
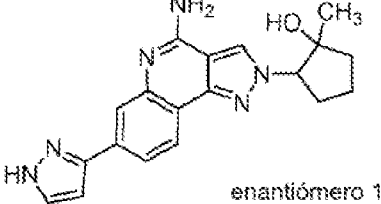
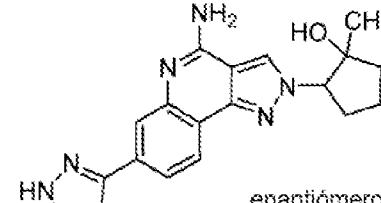
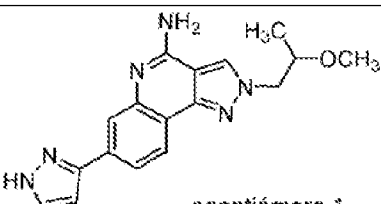
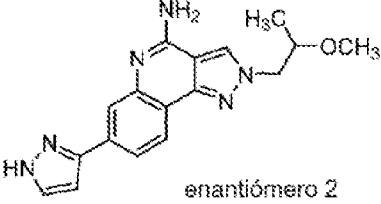
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
327	 enantiómero 1	335,0	0,92	δ 8,49 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 - 6,84 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,43 (d a, J = 7,4 Hz, 2H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,54 (dd a, J = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H)
328	 enantiómero 2	335,2	0,92	δ 8,49 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 6,96 - 6,84 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,42 (d a, J = 7,7 Hz, 2H), 3,83 - 3,78 (m, 1H), 3,74 - 3,70 (m, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,56 - 3,52 (m, 1H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H)
329		335,3	0,97	δ 8,49 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,61 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s a, 2H), 6,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 3,77 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 1H)
330		335,2	0,96	δ 8,89 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,58 (dd a, J = 14,0, 2,7 Hz, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 1H)
331		323,3	0,95	δ 13,18 - 13,05 (m, 1H), 8,86 (s a, 1H), 8,18 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (d a, J = 1,1 Hz, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 2H), 6,81 (s a, 1H), 4,59 (dd a, J = 14,0, 2,5 Hz, 1H), 4,46 (dd a, J = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,15 (d a, J = 6,3 Hz, 3H)
332		322,9	1,07	δ 13,23 - 13,01 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,92 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 1H), 4,52 (dd, J = 13,6, 6,2 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 13,6, 7,8 Hz, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 2H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
333		377,1	1,32	δ 13,25 - 13,02 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,92 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 6,82 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 4H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
334		279,1	0,90	δ 8,50 (s, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (d a, J = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (dd a, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 7,11 - 6,92 (m, 2H), 6,75 (d a, J = 2,1 Hz, 1H), 4,43 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,51 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
335		355,0	1,17	δ 13,19 - 13,04 (m, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,65 (d a, J = 6,8 Hz, 2H), 2,83 - 2,67 (m, 3H), 2,60 - 2,52 (m, 2H)
336		323,2	0,98	δ 8,54 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,87 - 4,79 (m, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,69 - 3,65 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
337		323,3	1,13	δ 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 - 6,81 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,87 - 4,80 (m, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,69 (dd a, J = 10,5, 3,9 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
338		323,1	1,15	δ 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (s a, 2H), 6,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 3,68 (dd a, J = 10,3, 4,1 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,54 (d a, J = 6,8 Hz, 3H)
339		335,3	1,04	δ 13,49 - 13,01 (m, 1H), 9,69 - 9,40 (m, 1H), 8,96 - 8,92 (m, 1H), 8,90 - 8,71 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,91 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 6,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,28 - 5,20 (m, 1H), 5,10 - 4,89 (m, 1H), 4,44 (s a, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,28 - 2,10 (m, 3H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 1H)
340		335,2	0,96	δ 8,65 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 2H), 7,31 - 7,05 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 1H), 4,29 (s a, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,80 - 1,67 (m, 2H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
341	 enantiómero 1	335,1	0,91	δ 8,61 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,62 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,04 - 4,95 (m, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 2,32 - 2,15 (m, 3H), 1,98 (dt, J = 13,1, 6,4 Hz, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 2H)
342	 enantiómero 2	335,3	0,91	δ 8,61 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,02 - 4,94 (m, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 3H), 1,97 (dt, J = 12,7, 6,2 Hz, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 2H)
343	 enantiómero 1	349,3	1,16	δ 8,93 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,92 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,18 (s a, 1H), 4,74 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 2H), 1,98 - 1,78 (m, 4H), 0,82 (s, 3H)
344	 enantiómero 1	349,1	1,10	δ 8,75 (s a, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d a, J = 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,70 (t a, J = 7,2 Hz, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 2H), 1,97 - 1,77 (m, 4H), 0,80 (s, 3H)
345	 enantiómero 2	349,2	1,10	δ 8,64 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,10 (s a, 1H), 4,68 (t a, J = 7,1 Hz, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 1,98 - 1,76 (m, 4H), 0,79 (s, 3H)
346	 enantiómero 1	323,1	1,02	δ 8,54 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,81 - 7,62 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,52 (dd a, J = 14,2, 3,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 14,0, 7,1 Hz, 1H), 3,84 (dd a, J = 10,3, 6,4 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 3H)
347	 enantiómero 2	323,1	1,02	δ 8,45 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,61 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (s a, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 4,39 (dd a, J = 13,9, 6,7 Hz, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,14 (d a, J = 6,3 Hz, 3H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
348		347,2	1,22	δ 13,54 - 13,02 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,21 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 1H), 7,93 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 6,82 (s a, 1H), 4,83 (t a, J = 6,5 Hz, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 2H)
349		345,2	1,04	δ 13,52 - 12,80 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,83 - 7,60 (m, 2H), 7,12 - 6,95 (m, 2H), 6,78 - 6,74 (m, 1H), 6,66 (t, J = 75,2 Hz, 1H), 4,69 (t a, J = 4,6 Hz, 2H), 4,33 (t, J = 4,8 Hz, 2H)
350		377,3	1,35	δ 13,09 - 12,78 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,83 - 7,60 (m, 2H), 7,25 - 6,98 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,54 (t a, J = 6,9 Hz, 2H), 4,14 (t a, J = 6,1 Hz, 2H), 2,34 (t a, J = 6,5 Hz, 2H)
351		323,3	0,97	δ 8,49 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,63 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,43 (t a, J = 6,9 Hz, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 2H), 1,47 - 1,39 (m, 2H)
352		363,2	1,23	δ 13,18 - 12,83 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,10 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,83 - 7,62 (m, 2H), 7,39 - 7,05 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,79 (d a, J = 4,1 Hz, 2H), 4,59 (t a, J = 4,4 Hz, 2H)
353		335,2	0,88	δ 13,19 - 13,05 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,19 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 1H), 6,81 (s a, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,21 (s a, 2H), 0,74 (s a, 2H), 0,58 (s a, 2H)
354		329,3	1,13	δ 13,19 - 13,07 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,20 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 - 8,04 (m, 1H), 7,92 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,39 - 6,14 (m, 1H), 4,68 (t a, J = 6,7 Hz, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 2H)
355		347,0	1,04	δ 13,33 - 13,02 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,15 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 1H), 7,90 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,58 (s, 3H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
356		337,2	1,19	δ 13,19 - 12,72 (m, 1H), 8,57 - 8,48 (m, 1H), 8,09 (d a, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,82 - 7,59 (m, 2H), 7,38 - 7,01 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,45 (dd a, <i>J</i> = 12,9, 6,6 Hz, 1H), 4,33 (dd a, <i>J</i> = 13,9, 7,3 Hz, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 1H), 0,90 (t a, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H); dos protones de CH no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
357		331,2	1,00	δ 13,31 - 12,92 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,19 (d a, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,91 (d a, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d a, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d a, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,70 (s a, 2H)
358		330,9	1,04	δ 8,40 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,76 (s a, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,62 (d a, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,04 - 6,86 (m, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H)
360		343,2	1,00	δ 13,37 - 12,95 (m, 1H), 9,85 - 9,60 (m, 1H), 9,22 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,9 Hz, 1H), 9,13 - 9,10 (m, 1H), 9,00 - 8,80 (m, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,89 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 6,10 - 6,04 (m, 2H)
361		344,9	0,87	δ 8,95 - 8,91 (m, 1H), 8,85 - 8,82 (m, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,92 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,38 (s a, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 4,82 (t a, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 2H)
362		348,1	1,08	δ 13,28 - 13,04 (m, 1H), 9,77 - 9,54 (m, 1H), 9,14 (d a, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,95 - 8,80 (m, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,84 (s a, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 5,87 (s a, 2H)

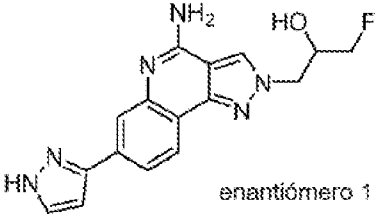
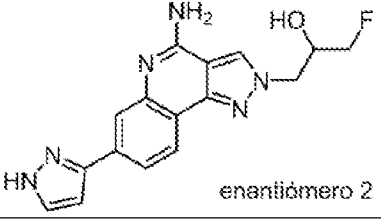
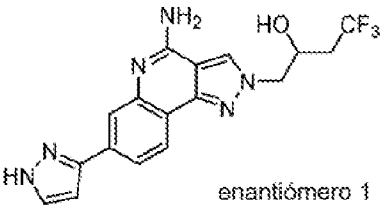
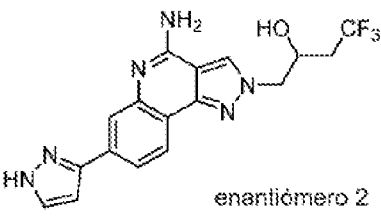
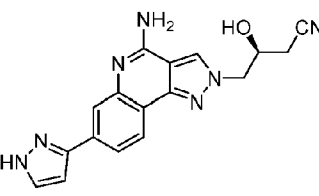
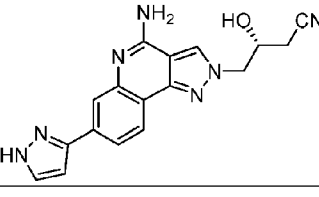
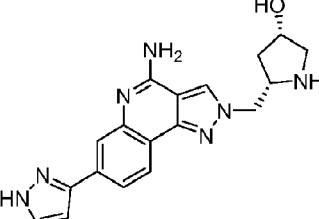
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
363		370,2	0,89	δ 8,95 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,73 (dd, <i>J</i> = 14,3, 8,5 Hz, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 1H); dos protones de CH no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
364		325,1	0,91	δ 13,38 - 13,04 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,19 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,92 (d a, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 6,82 (s a, 1H), 5,29 (d a, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,96 (t a, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,61 (dd, <i>J</i> = 13,8, 2,6 Hz, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 13,7, 8,6 Hz, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,51 - 3,46 (m, 2H)
365		324,9	0,92	δ 13,27 - 13,06 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,92 (d a, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (d a, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 5,27 (d a, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 4,93 (d a, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, <i>J</i> = 13,8, 3,0 Hz, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 13,8, 8,5 Hz, 1H), 3,94 (d a, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 3,43 - 3,38 (m, 1H)
366		323,3	0,92	δ 8,89 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,92 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,49 (dd, <i>J</i> = 13,7, 2,7 Hz, 1H), 4,32 (dd, <i>J</i> = 13,7, 8,2 Hz, 1H), 3,86 (d a, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 1,61 - 1,47 (m, 1H), 1,42 (dt, <i>J</i> = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 0,95 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H)
367		323,1	0,98	δ 8,90 (d a, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 1H), 4,32 (dd a, <i>J</i> = 13,6, 8,1 Hz, 1H), 3,95 - 3,82 (m, 1H), 1,51 (dd a, <i>J</i> = 13,3, 6,2 Hz, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 0,96 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H)
368		323,1	0,98	δ 8,90 (d a, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 1H), 4,32 (dd a, <i>J</i> = 13,6, 8,1 Hz, 1H), 3,95 - 3,82 (m, 1H), 1,51 (dd a, <i>J</i> = 13,3, 6,2 Hz, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 0,96 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
369		309,3	0,98	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 13,6, 3,4 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 13,7, 7,8 Hz, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 1H), 1,20 - 1,17 (m, 3H)
370		309,1	0,98	δ 9,76 - 9,55 (m, 1H), 8,97 - 8,89 (m, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,93 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,48 (dd a, J = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 4,32 (dd a, J = 13,7, 8,1 Hz, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H)
371		367,4	1,33	δ 9,80 - 9,56 (m, 1H), 8,97 - 8,87 (m, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,93 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 6,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,39 (dd a, J = 13,8, 8,0 Hz, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 1H), 3,51 - 3,30 (m, 2H), 1,12 (t a, J = 5,6 Hz, 6H)
372		339,0	1,27	δ 8,87 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,03 (m, 1H), 7,90 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 6,82 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 13,8, 3,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 13,8, 8,2 Hz, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 3,33 (s, 3H)
373		339,2	1,22	δ 8,85 (s a, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,95 - 7,72 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,56 (dd, J = 13,9, 3,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 13,7, 8,2 Hz, 1H), 4,11 (s a, 1H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 3,31 (s, 3H))
374		337,1	1,37	δ 9,74 - 9,55 (m, 1H), 8,99 - 8,81 (m, 2H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 6,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,53 (d a, J = 13,3 Hz, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 0,97 (dd a, J = 12,6, 6,8 Hz, 6H)
375		381,3	1,46	δ 8,89 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 13,9, 8,1 Hz, 1H), 4,01 (d a, J = 3,4 Hz, 1H), 3,61 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 3,39 (dd a, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 1H), 1,17 (s, 9H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
376	 enantiómero 1	327,3	0,78	δ 13,45 - 12,78 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (d a, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,62 (d a, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (s a, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 5,76 - 5,59 (m, 1H), 4,58 - 4,32 (m, 4H), 4,26 - 4,16 (m, 1H)
377	 enantiómero 2	327,3	0,78	δ 13,35 - 12,64 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (s a, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,85 - 5,54 (m, 1H), 4,57 - 4,33 (m, 4H), 4,26 - 4,16 (m, 1H)
378	 enantiómero 1	377,1	1,21	δ 8,51 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,18 - 7,00 (m, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 5,73 - 5,62 (m, 1H), 4,50 (dd a, <i>J</i> = 12,9, 2,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 2H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 1H)
379	 enantiómero 2	377,1	1,26	δ 8,49 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,63 (d a, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (s a, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 5,62 (d a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, <i>J</i> = 13,2, 3,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 2H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 1H)
380		334,1	0,71	δ 9,01 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,90 (d a, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 5,46 (t a, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 5,08 (quint., <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 3,89 - 3,86 (m, 2H), 3,30 (d a, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H)
381		333,9	1,05	δ 9,06 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,94 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 5,49 (s a, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 2H), 3,30 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H)
382		349,9	0,48	δ 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,10 - 6,94 (m, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 2H), 4,22 - 4,18 (m, 1H), 2,94 (dd, <i>J</i> = 11,0, 5,8 Hz, 1H), 2,70 (dd, <i>J</i> = 11,1, 4,0 Hz, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,41 (dt, <i>J</i> = 12,9, 5,4 Hz, 1H)

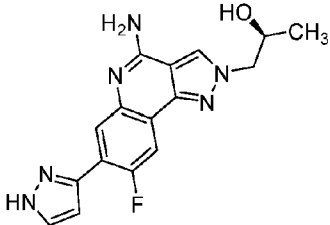
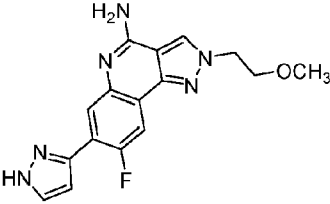
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
383		362,0	0,95	δ 13,29 - 13,10 (m, 1H), 9,73 - 9,50 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,02 - 8,84 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,92 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 6,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,33 - 3,29 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,91 (quint., J = 7,5 Hz, 2H)
384		348,1	0,96	δ 8,45 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03 - 6,90 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 2H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 1H).
385		348,0	0,92	δ 8,45 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 6,88 (s a, 2H), 6,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 2H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,08 - 2,03 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 1H)
386		341,0	1,09	δ 13,12 - 12,81 (m, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,85 - 7,62 (m, 2H), 7,57 - 7,12 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,67 - 1,57 (m, 1H)
387		371,2	1,09	δ 8,93 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,65 - 6,62 (m, 1H), 4,64 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,39 (quint., J = 7,3 Hz, 2H)
389		339,3	0,86	δ 8,88 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,63 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,15 - 4,99 (m, 1H), 4,64 (dd, J = 13,9, 3,1 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 14,2, 7,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,54 - 3,50 (m, 2H), 3,24 (s, 3H)
389		325,2	0,95	δ 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 6,56 - 6,55 (m, 1H), 5,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,90 - 4,83 (m, 1H), 4,56 (dd, J = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 13,6, 8,4 Hz, 1H), 3,95 (d a, J = 2,8 Hz, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 2H)

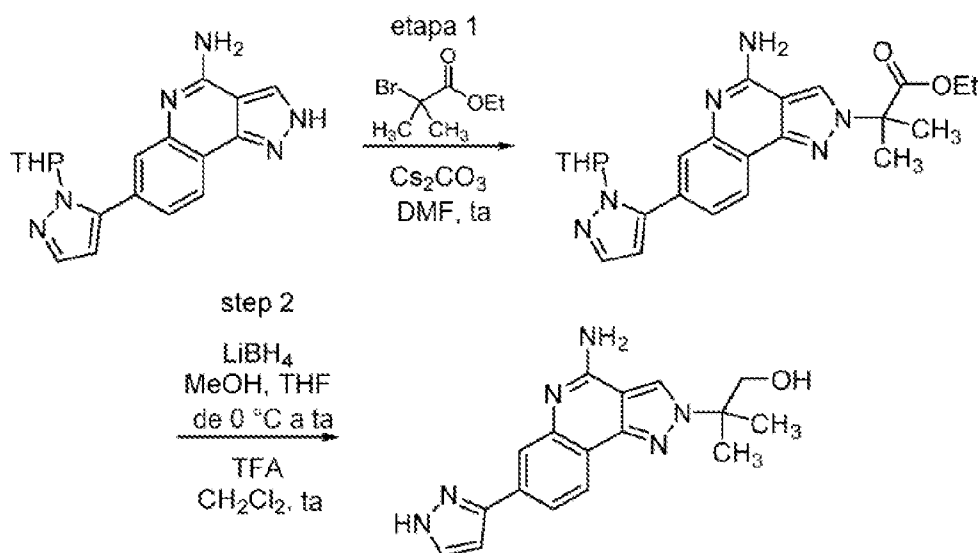
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
390		315,2	1,11	δ 8,59 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 2H), 6,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,66 - 6,41 (m, 1H), 5,01 (td, J = 15,2, 3,2 Hz, 2H)
391		345,3	0,70	δ 8,91 (d a, J = 1,1 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,60 (d a, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d a, J = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,37 (s a, 1H), 6,67 - 6,60 (m, 1H), 4,81 (t a, J = 5,9 Hz, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 2H)
392		318,2	1,10	δ 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,65 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 - 6,97 (m, 2H), 6,78 - 6,74 (m, 1H), 4,50 (t a, J = 6,7 Hz, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,24 (quint, J = 6,8 Hz, 2H)
393		349,2	0,86	δ 8,51 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 1H), 7,61 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (s a, 2H), 6,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,86 - 4,62 (m, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 2H)
394		349,3	1,14	δ 8,94 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,82 - 1,75 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 2H)
395		304,2	0,83	δ 13,24 - 13,05 (m, 1H), 9,01 - 8,97 (m, 1H), 8,21 - 8,17 (m, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,93 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 6,82 (s a, 1H), 4,85 - 4,79 (m, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 2H)
402		377,2	1,23	δ 8,90 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,93 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 6,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 13,4, 3,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 13,7, 8,2 Hz, 1H), 4,33 (d a, J = 3,4 Hz, 1H), 2,77 - 2,60 (m, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 1H)
404		312,9	1,10	δ 8,91 (s, 1H), 8,42 - 8,17 (m, 1H), 7,98 (d a, J = 10,7 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 6,76 (s a, 1H), 4,52 (t a, J = 4,6 Hz, 2H), 3,89 (s a, 2H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
405		327,1	1,00	δ 8,92 (s, 1H), 8,33 (d a, J = 1,1 Hz, 1H), 7,97 (d a, J = 10,9 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 6,84 - 6,70 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 13,6, 2,9 Hz, 1H), 4,33 (dd a, J = 13,7, 8,0 Hz, 1H), 4,12 (s a, 1H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H)
406		327,1	1,17	δ 8,94 (s, 1H), 8,42 - 8,24 (m, 1H), 7,98 (d a, J = 10,9 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 6,77 (dd, J = 4,0, 2,2 Hz, 1H), 4,69 (t a, J = 4,8 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H)

Ejemplo 407. Preparación de 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-yl)-2H-pirazo[4,3-c]quinolin-2-yl)-2-metilpropan-1-ol, TFA



5

Etapla 1. 2-(4-Amino-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metilpropanoato de etilo

A una suspensión a ta de 7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (50 mg, 0,150 mmol) en DMF (498 µl) se añadió carbonato de cesio (146 mg, 0,449 mmol) seguido de 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (24,14 µl, 0,164 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 20 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice; gradiente lineal del 0-10 % de MeOH-CH₂Cl₂) para proporcionar 2-(4-amino-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metilpropanoato de etilo (50,1 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z* 449 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,16 - 6,99 (m, 2H), 6,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 2,49 - 2,36 (m, 2H), 1,95 (s, 6H), 1,79 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 1,62 - 1,49 (m, 3H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

20

Etapla 2. 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-yl)-2H-pirazo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol, TFA

A una suspensión de 2-(4-amino-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metilpropanoato de etilo (50,1 mg, 0,112 mmol) en THF (1005 µl) se añadió MeOH (112 µl), dando una solución incolora clara. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de litio (solución 2 M en THF) (168 µl, 0,335 mmol)

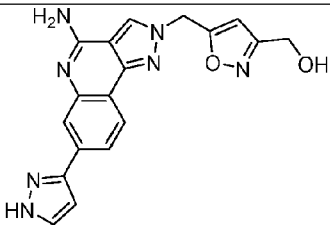
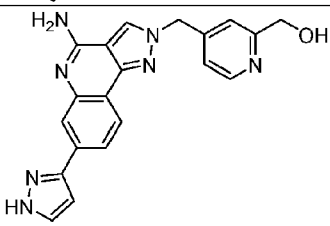
25

gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, a continuación a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.

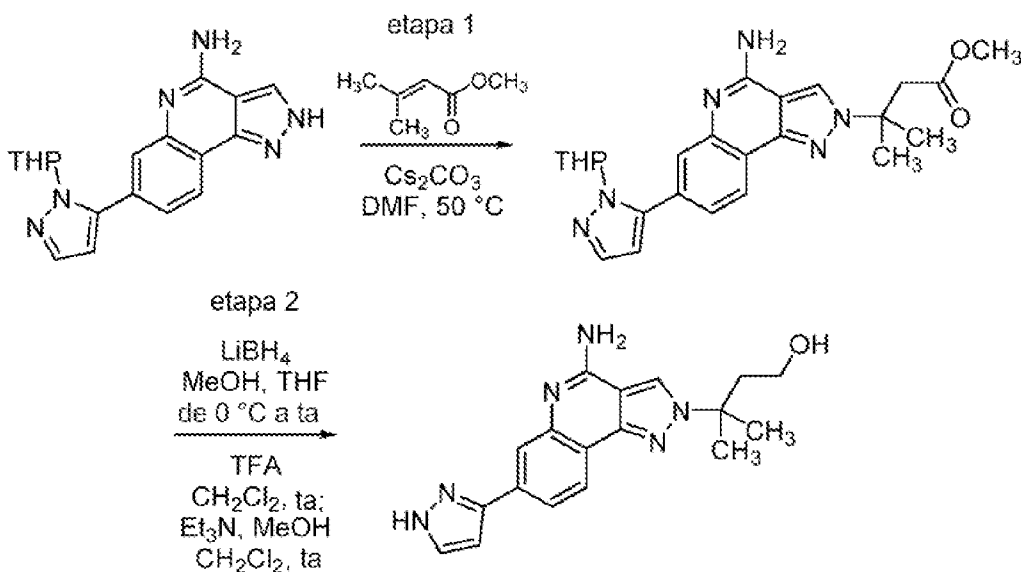
- 5 El material en bruto se mezcló con CH₂Cl₂ (200 µl) y TFA (200 µl) y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (300 µl) y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF (2 ml), se filtró (filtro de jeringa de nailon de 0,45 µm Acrodisc), y se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 0 % de B, 0-30 % de B durante 20 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol, TFA (30,8 mg, 63 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,22 (s a, 1H), 9,60 - 9,42 (m, 1H), 9,03 - 8,99 (m, 1H), 8,83 - 8,61 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,92 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 6,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,32 (s a, 1H), 1,64 (s, 6H); dos protones de CH no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido. Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 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 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,50 min con B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). m/z 323,0 [M+H]⁺; Tr: 0,9 min.

- 25 Del Ejemplo 408 al Ejemplo 409 se prepararon de acuerdo con procedimientos de síntesis similares a los descritos para el Ejemplo 407 a partir de los materiales de partida de mesilato o cloruro de alquilo apropiados. La temperatura para la reacción de alquilación varió de ta a 50 °C. Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 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 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,50 min con B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm).

30

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
408		362,1	0,72	δ 13,19 - 12,98 (m, 1H), 9,01 - 8,83 (m, 1H), 8,92 - 8,31 (m, 2H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (d a, J = 2,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,72 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,68 - 5,55 (m, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H)
409		372,2	0,93	δ 8,60 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,11 (d a, J = 4,7 Hz, 1H), 7,08 - 6,94 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,64 - 5,36 (m, 1H), 4,53 (s, 2H)

Ejemplo 410. Preparación de 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-ol, TFA



Etapa 1. 3-(4-Amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-3-metilbutanoato de metilo

A una suspensión a ta de 7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (30 mg, 0,090 mmol) en DMF (299 μ l) se añadió carbonato de cesio (88 mg, 0,269 mmol) seguido de 3-metilbut-2-enoato de metilo (12,90 μ l, 0,099 mmol). La reacción se agitó a ta durante 19 h. La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. Se añadió 3-metilbut-2-enoato de metilo (25,8 μ l, 0,198 mmol) adicional. La reacción se agitó a 50 °C durante 22 h. Se añadió 3-metilbut-2-enoato de metilo (50 μ l) adicional. La reacción se agitó a ta durante 16 h. Se añadió 3-metilbut-2-enoato de metilo (50 μ l) adicional. La reacción se agitó a ta durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice; gradiente lineal del 0-10 % de MeOH-CH₂Cl₂) para proporcionar 3-(4-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-3-metilbutanoato de metilo en forma de una mezcla con material de partida sin reaccionar (20 mg). El material se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-ol, TFA

El material de la etapa anterior se suspendió en THF (401 μ l) y a continuación se añadió MeOH (44,6 μ l). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de litio (solución 2 M en THF) (66,9 μ l, 0,134 mmol), gota a gota. La reacción se agitó a ta durante 5 h. Se añadió LiBH₄ (67 μ l) adicional. La reacción se agitó a ta 30 min. Se añadió LiBH₄ (134 μ l) adicional. La reacción se agitó a ta durante 18 h. La reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.

El material en bruto se mezcló con CH₂Cl₂ (150 μ l) y TFA (150 μ l) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (300 μ l) y se concentró al vacío.

El material en bruto se mezcló con CH₂Cl₂ (150 μ l) y MeOH (150 μ l), y se añadió trietilamina (31,1 μ l, 0,223 mmol). La reacción se agitó a ta durante 15 min. La reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (300 μ l) y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF (2 ml), se filtró (filtro de jeringa de nailon de 0,45 μ m Acrodisc), y se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: un mantenimiento de 0 minutos al 1 % de B, 1-41 % de B durante 20 minutos, a continuación, una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. La recogida de fracciones se activó por señales de EM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para proporcionar 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-3-metilbutan-1-ol, TFA (10,2 mg, 50 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,22 - 13,01 (m, 1H), 9,59 - 9,35 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,91 - 8,72 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,92 (d a, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 6,82 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,58 (s a, 1H), 3,29 (t a, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,19 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,72 (s, 6H). Condiciones de CL/EM analítica: 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 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 %

de B al 100 % de B durante 3 min, a continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). m/z 337,2 $[M+H]^+$; Tr: 1,1 min.

Del Ejemplo 424 al Ejemplo 433 se prepararon de acuerdo con procedimientos de síntesis similares a los descritos para los Ejemplos 150, 151, 209, 253 o 286, a partir de los materiales de partida apropiados. Condiciones de CL/EM analítica:

A: Columna: PoroShell HPH C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,7 μ m; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 95 % de B durante 2 min, y después una parada 0,7 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

B: Columna: CORTECS C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 2,7 μ m; Fase móvil A: agua con 0,09 % de FA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,1 % de FA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 95 % de B durante 2 min, y después una parada 0,6 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

C: Columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,2 μ m; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 95 % de B durante 2 min, y después una parada 0,7 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

D: Columna: Kinetex Core-Shell XB-C18, 2,1 mm x 30 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 100 % de B durante 1,2 min, a continuación una parada de 0,6 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

E: Columna: Kinetex EVO C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,2 μ m; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 10 % de B al 95 % de B durante 2 min, y después una parada 0,6 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

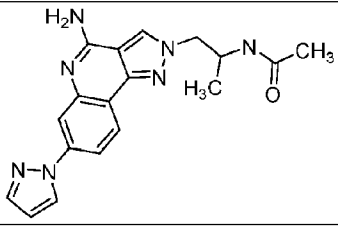
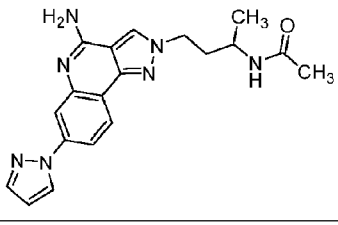
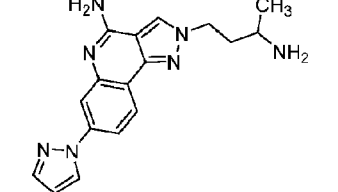
F: Columna: PoroShell HPH C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,7 μ m; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 60 % de B durante 3 min, a continuación hasta el 95 % durante 0,2 min, a continuación una parada de 1,0 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

G: Columna: Xbridge BEH Shield RP18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 2,5 μ m; Fase móvil A: 0,1 de $NH_3 \cdot H_2O$; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 10 % de B al 50 % de B durante 2,2 min, a continuación hasta el 95 % durante 0,6 min, a continuación una parada de 0,7 min al 95 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

H: Columna: Ascentis Express C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,7 μ m; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 95 % de B durante 2,0 min, a continuación una parada de 0,7 min al 95 % de B; Flujo: 1,5 ml/min; Detección: EM y UV.

I: Columna: Titan C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,9 μ m; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 10 % de B al 95 % durante 2,0 min, a continuación una parada de 0,65 min al 95 % de B; Flujo: 0,7 ml/min; Detección: EM y UV.

J: Columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,2 μ m; Fase móvil A: agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente: del 5 % de B al 30 % de B durante 2,5 min, y a continuación al 95 % de B durante 0,7 min, a continuación una parada de 1,0 min al 95 % de B; Flujo: 1,2 ml/min; Detección: EM y UV.

Ej. n.º	Estructura	CL/EM $[M+H]^+$	Tr (min)	RMN de 1H , 400 MHz, Metanol- d_4 a menos que se indique otra cosa
424		350,0	1,16/A	δ 8,72 (s, 1H), 8,39 - 8,35 (m, 2H), 8,04 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,89 (m, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,61 - 6,60 (m, 1H), 4,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H)
425		364,4	0,95/B	δ 8,72 - 8,71 (m, 1H), 8,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,53 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,93 - 3,88 (m, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
426		322,1	1,1/1	δ 8,86 (s, 1H), 8,41 - 8,35 (m, 2H), 8,06 - 8,04 (m, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,62 - 6,61 (m, 1H), 4,87 - 4,62 (m, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H)

Ejemplo 457. Preparación de 7-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina



10

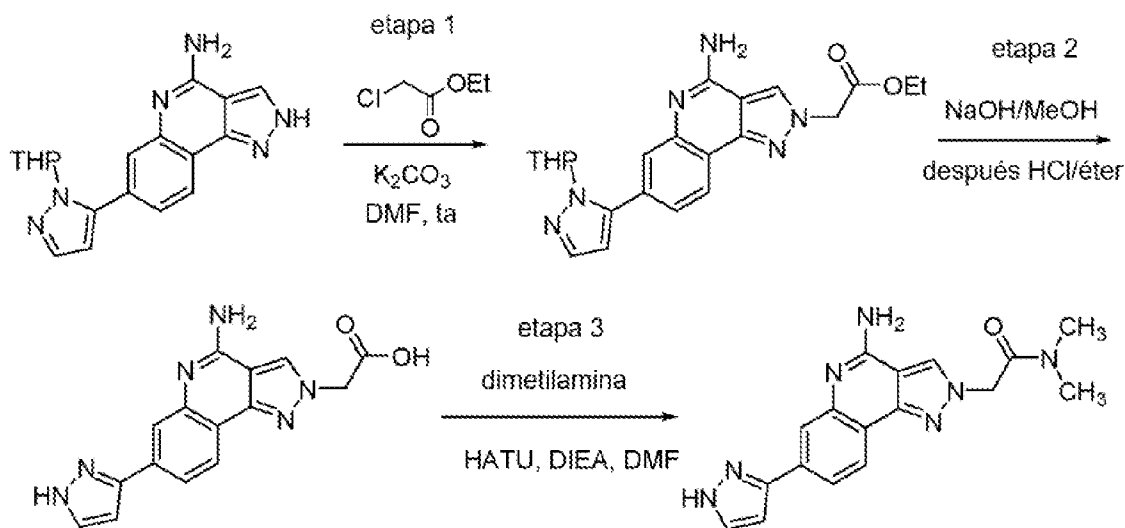
20



30

combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. Se usó CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 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 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, a continuación una parada de 0,50 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm). CLEM M+H: 336,26; Tiempo de retención: 1,04 min. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,94 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,92 (s, 3H).

Método alternativo para preparar 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida



Etapa 1. 2-(4-Amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)acetato de etilo

Una suspensión de 7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (700 mg, 2,093 mmol), carbonato de cesio (1705 mg, 5,23 mmol) y 2-cloroacetato de etilo (513 mg, 4,19 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a ta durante 3 h, punto en el que la CLEM mostró una conversión completa. La reacción se interrumpió con agua (10 ml), se extrajo con 5 % de MeOH/DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de MeOH/DCM, NH₃ 2 N) para dar el isómero deseado (550 mg, 62,5 %). CLEM M += 393,3.

Etapa 2. Ácido 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)acético

A una suspensión del ácido a partir de la etapa 1 en THF/MeOH (1:1, 12 ml) se añadió NaOH ac. (2 N, 2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h antes de que la misma se concentrara al vacío. Se añadió a continuación una solución de HCl en Et₂O (2 N, 8 ml). La suspensión resultante se agitó a ta durante 30 min antes de que la misma se concentrara y se neutralizara a pH = 6 con NaHCO₃ ac. El producto se recogió por filtración al vacío, lavando con Et₂O y agua, y se secó al vacío para dar ácido 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)acético en forma de un sólido de color blanco (350 mg, 85 %). CLEM M+ = 309,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) desplazamiento 9,06 - 8,68 (m, 2H), 8,28 - 7,59 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 5,36 (s, 2H).

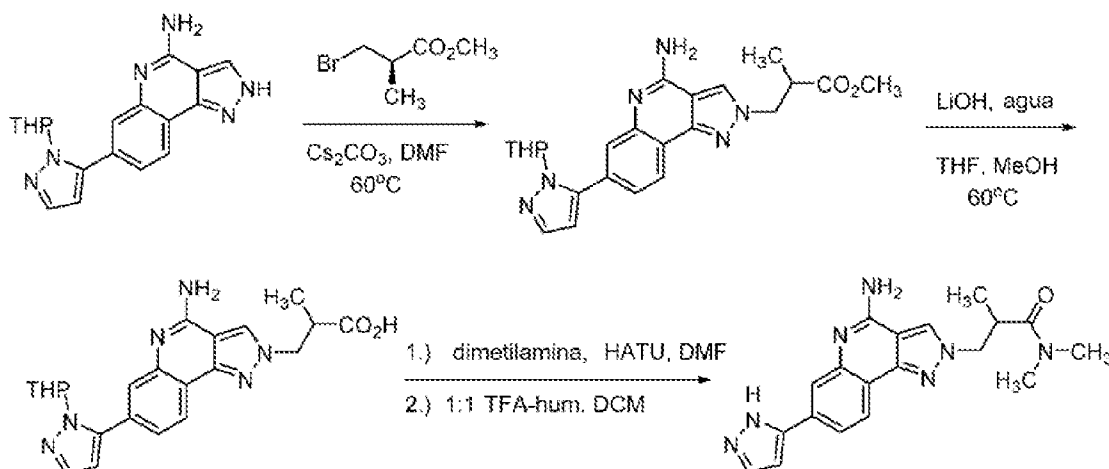
Etapa 3. 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida

Una suspensión de ácido 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)acético (20 mg, 0,065 mmol), base de Hunig (68,0 µl, 0,389 mmol) en DMF (0,8 ml) se soncó durante 2 min antes de que se añadiera una solución de dimetilamina (97 µl, 0,195 mmol, 2 M en THF) y HATU (24,67 mg, 0,065 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de que se añadiera HATU adicional (24,67 mg, 0,065 mmol). La reacción se agitó a ta durante 30 min y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 2-(4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida. CL/EM M+ = 336,1.

Del Ejemplo 460 al Ejemplo 467 se prepararon de acuerdo con procedimientos de síntesis similares a los descritos para los ejemplos anteriores a partir de los materiales de partida apropiados. Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 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 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,50 min con B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV (220 nm).

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H, 400 MHz, Metanol-d ₄ a menos que se indique otra cosa
460		332,3	0,99	δ 8,93 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,92 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,16 - 1,97 (m, 2H), 1,70 - 1,54 (m, 2H)
461		322,2	0,95	δ 8,98 (s, 1H), 8,37 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 8,19 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,93 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,88 (d a, J = 1,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,70 (d, J = 4,3 Hz, 3H)
462		322,3	0,94	δ 8,92 (s, 1H), 8,19 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,93 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,50 (s a, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,82 (s a, 1H), 4,68 (t a, J = 6,3 Hz, 2H), 2,83 (t a, J = 6,3 Hz, 2H)
463		357,2	1,0	δ 9,01 (s, 1H), 8,21 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,94 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,99 (t a, J = 6,6 Hz, 2H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 3,07 (s, 2H)
464		330,3	0,97	δ 8,65 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 1H), 7,67 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 1,52 - 1,36 (m, 4H)
465		400,1	1,08	δ 8,93 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,93 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,53 (dd a, J = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 4,41 (dd a, J = 13,8, 7,9 Hz, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 1H), 2,97 - 2,84 (m, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 1,23 (d a, J = 6,6 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
466		344,1	1,03	δ 13,19 - 12,78 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,81 - 7,61 (m, 2H), 7,38 - 7,04 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 0,93 - 0,89 (m, 2H), 0,75 - 0,70 (m, 2H)
467		431,0	1,33	δ 8,48 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,80 - 7,59 (m, 2H), 7,17 - 6,95 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,49 (s a, 3H), 1,42 (s, 6H)

Ejemplo 488. Preparación de 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-N,N,2-trimetilpropanamida.TFA



5

Etapa 1. Preparación de 3-(4-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metilpropanoato de metilo

Una suspensión de 7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-amina (0,2 g, 0,598 mmol) y carbonato de cesio (0,585 g, 1,794 mmol) en DMF (1,994 ml) se agitó brevemente (~2 min.), a continuación se trató con (R)-3-bromo-2-metilpropanoato de metilo (0,178 g, 0,96 mol). La reacción se calentó a continuación a 60 °C y se agitó. Después de 5 h, la reacción se trató con 0,1 g más de carbonato de cesio y 0,1 g más de (R)-3-bromo-2-metilpropanoato de metilo. La agitación a 60 °C se mantuvo encendida, después de ese tiempo la reacción se vertió en agua, y el pH se ajustó a ~6. La mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc, y el extracto orgánico combinado se secó, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (50-100 % de THF-hexano) para proporcionar 3-(4-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (195 mg, 0,449 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un vidrio incoloro. Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 mm × 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 2 % de B al 98 % de B durante 1 min, a continuación una parada de 0,50 min en 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: EM y UV (254 nm). Tr: 0,69 min. m/z 435,3 [M+H]⁺.

25

Etapa 2. Preparación de ácido 3-(4-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metilpropanoico

Una solución de 3-(4-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (190 mg, 0,437 mmol) en THF (2,2 ml) se trató con hidróxido de litio ac. (2,186 ml, 2,186 mmol) seguido de 0,6 ml de MeOH. La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 3 h. La mayoría del disolvente se retiró bajo una corriente de nitrógeno, y el residuo se diluyó con 2 ml de agua y se filtró. El filtrado se llevó a pH ~5,5 con HOAc glacial, y el precipitado resultante se filtró, se enjuagó con agua, y se secó al aire para proporcionar ácido 3-(4-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metilpropanoico (135 mg, 0,321 mmol, 73,4 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco. Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 mm × 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 2 % de B al 98 % de B durante 1 min, a continuación una parada de 0,50 min en 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: EM y UV (254 nm). Tr: 0,63 min. m/z 421,2 [M+H]⁺.

Etapa 3. Preparación de 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-N,N,2-trimetilpropanamida, TFA

Una solución de ácido 3-(4-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-2-metilpropanoico (18 mg, 0,043 mmol) y dimetilamina ((2 M en THF), 86 µl, 0,171 mmol) en DMF (214 µl) se trató con BOP (22,72 mg, 0,051 mmol), y la solución resultante se agitó 1 h a ta. La reacción se trató a continuación con 0,8 ml de 1:1 TFA-DCM y se agitó durante 2 h a ta. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 3-(4-amino-7-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]quinolin-2-il)-N,N,2-trimetilpropanamida, TFA (10 mg, 49 %) en forma de un sólido incoloro. Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 mm × 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 2 % de B al 98 % de B durante 1 min, a continuación una parada de 0,50 min en 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: EM y UV (254 nm). Tr: 0,56 min. m/z 364,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,30

(d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,63 (ABc, $J_{AB} = 13,3$ Hz, $J_{AX} = 9,4$ Hz, $J_{BX} = 4,9$ Hz, $\Delta\nu = 109$ Hz, 2H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

- 5 Del Ejemplo 489 al Ejemplo 624 se prepararon de acuerdo con procedimientos de síntesis similares a los descritos para los ejemplos anteriores a partir de los materiales de partida apropiados. Condiciones de CL/EM analítica: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm × 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 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 0 % de B al 100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,50 min con B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; DetECCIÓN: EM y UV (220 nm).

- 15 Condiciones de CL/EM analítica para los Ejemplos 489 y 612: Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 mm × 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: del 2 % de B al 98 % de B durante 1 min, a continuación una parada de 0,50 min en 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; DetECCIÓN: EM y UV (254 nm).

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
489		339,1	0,51	δ 13,05 (s, 1H), 9,78 - 9,61 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,65 - 8,51 (m, 1H), 8,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,67 (dd, $J = 14,0, 3,5$ Hz, 1H), 4,53 (dd, $J = 14,1, 7,7$ Hz, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 3,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,26 (s, 3H)
501		392,3	1,05	δ 8,51 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,64 (t a, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,05 (t a, $J = 6,4$ Hz, 2H); ocho protones de CH no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
502		336,2	0,97	δ 8,47 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,62 (d a, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 6,96 - 6,84 (m, 2H), 6,80 (s a, 1H), 6,75 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,41 (t a, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 4H)
503		398,3	0,92	δ 8,48 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,61 (d a, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,91 (s a, 2H), 6,75 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,57 (t a, $J = 12,2$ Hz, 2H), 4,27 (t a, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H)
504		376,3	1,13	δ 13,37 - 13,01 (m, 1H), 9,73 - 9,58 (m, 1H), 9,04 - 8,94 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,25 (d a, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,17 (d a, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,92 (d a, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,72 - 4,65 (m, 2H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 2,77 (t a, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 2H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
505		405,3	0,92	δ 8,50 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 - 6,88 (m, 2H), 6,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,63 (t a, J = 6,3 Hz, 2H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, J = 4,7 Hz, 2H), 3,03 (t a, J = 6,5 Hz, 2H), 2,20 - 2,16 (m, 4H), 2,09 (s, 3H)
506		350,0	1,07	δ 8,63 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,82 - 7,62 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,64 (t a, J = 6,3 Hz, 2H), 3,04 (t a, J = 6,3 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,81 (s, 3H)
507		413,3	0,95	δ 8,61 (t a, J = 6,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (d a, J = 4,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 2H), 6,89 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,68 (t a, J = 6,3 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,93 (t a, J = 6,4 Hz, 2H)
508		376,1	1,18	δ 8,51 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 - 7,57 (m, 2H), 6,92 (s a, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,64 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,28 (t a, J = 6,7 Hz, 2H), 2,96 (t a, J = 6,3 Hz, 2H), 1,81 (quint, J = 6,7 Hz, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 2H); dos protones de CH no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
509		390,3	1,03	δ 8,72 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,87 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,39 (s a, 2H), 2,34 (s a, 2H), 1,84 (s, 6H), 1,57 (s a, 4H)
510		364,2	1,08	δ 8,45 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,64 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 - 6,94 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,61 (t a, J = 6,5 Hz, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 2,72 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H)
511		366,3	0,94	δ 13,29 - 13,05 (m, 1H), 9,74 - 9,52 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,03 - 8,79 (m, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,03 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 6,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,68 (t a, J = 6,4 Hz, 2H), 3,34 (t a, J = 6,0 Hz, 2H), 3,10 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
512		377,9	0,96	δ 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 2H), 6,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,60 (t a, J = 6,4 Hz, 2H), 4,36 (s a, 1H), 4,20 (t a, J = 7,9 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 9,7, 7,6 Hz, 1H), 3,79 (dd a, J = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 2,77 (t a, J = 6,4 Hz, 2H); un protón de CH no es visible, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
513		349,9	1,08	δ 8,70 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 - 7,56 (m, 3H), 6,96 (s a, 2H), 6,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,86 (s, 6H)
514		400,2	1,19	δ 8,76 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,66 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,97 (tt, J = 56,2, 4,0 Hz, 1H), 1,89 (s, 6H); dos protones de CH no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
515		386,3	1,09	δ 8,46 (s, 1H), 8,41 (t a, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 - 7,56 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,95 (tt, J = 55,8, 3,7 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,6 Hz, 2H); dos protones de CH no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
516		401,3	1,07	δ 8,54 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,82 - 7,58 (m, 2H), 7,18 - 6,96 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,64 (t a, J = 6,4 Hz, 2H), 3,76 (dd a, J = 10,3, 7,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,53 (m, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,07 - 2,94 (m, 2H), 2,29 - 2,00 (m, 2H)
517		349,9	1,01	δ 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (t a, J = 5,2 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,83 - 7,60 (m, 2H), 7,48 - 7,14 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,62 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,08 - 2,99 (m, 2H), 2,76 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
521		379,9	1,02	δ 9,12 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,91 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,81 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,15 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 1,91 (s, 6H); dos protones de CH no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
522		408,1	1,19	δ 8,72 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 1,87 (s, 6H), 1,17 (s, 6H)
523		412,0	1,23	δ 8,77 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,81 - 7,59 (m, 2H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,46 - 4,25 (m, 2H), 3,71 - 3,55 (m, 2H), 1,86 (s, 6H)
524		390,1	1,33	δ 8,66 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 - 6,92 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,85 (s, 6H), 1,63 - 1,54 (m, 2H)
525		427,1	1,05	δ 8,76 (s, 1H), 8,42 (d a, J = 4,4 Hz, 1H), 8,27 (t a, J = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,92 (s a, 2H), 6,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,93 (s, 6H)
553		336,3	1,07	δ 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,92 - 2,88 (m, 3H)
554		322,2	0,99	δ 8,95 (s, 1H), 8,62 (d a, J = 2,4 Hz, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,68 - 6,61 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,67 (d, J = 4,6 Hz, 3H)
555		308,2	0,94	δ 8,93 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,50 (s a, 1H), 6,68 - 6,59 (m, 1H), 5,24 (s, 2H)
556		336,2	0,81	δ 8,91 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (d a, J = 8,7 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,70 (t a, J = 6,3 Hz, 2H), 2,82 (t a, J = 6,3 Hz, 2H), 2,57 - 2,55 (m, 3H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
557		304,1	1,13	δ 9,01 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 6,3 Hz, 2H); dos protones no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con pico de agua suprimido.
558		322,0	0,99	δ 8,91 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,49 (s a, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,65 - 6,1 (m, 1H), 4,67 (t a, J = 6,4 Hz, 2H), 2,82 (t a, J = 6,4 Hz, 2H)
559		332,2	1,19	δ 8,94 - 8,89 (m, 1H), 8,64 - 8,59 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,95 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 6,67 - 6,60 (m, 1H), 4,55 (t a, J = 6,5 Hz, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,03 (quint., J = 7,3 Hz, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 2H)
560		336,1	1,03	δ 9,09 (s, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,91 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 1H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,40 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
561		350,1	1,11	δ 8,70 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,97 - 5,89 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
562		376,1	1,25	δ 9,08 (s, 1H), 8,82 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,91 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,35 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 2H), 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,75 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,70 - 1,57 (m, 2H)
563		413,3	1,01	δ 9,71 - 9,59 (m, 1H), 9,19 - 9,05 (m, 2H), 9,00 - 8,85 (m, 1H), 8,53 (d a, J = 4,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 6,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,62 - 5,52 (m, 1H), 4,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
564		420,1	1,21	δ 8,67 (d a, J = 4,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,65 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,98 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,91 - 3,72 (m, 2H), 3,69 - 3,53 (m, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 1H), 3,28 - 3,18 (m, 3H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,69 (dd a, J = 6,4, 3,9 Hz, 3H), 1,52 - 1,11 (m, 2H)
565		413,3	0,95	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 - 8,91 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 - 8,39 (m, 2H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 - 7,83 (m, 1H), 7,80 - 7,57 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,42 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,36 (d a, J = 5,7 Hz, 2H), 1,78 (d a, J = 7,0 Hz, 3H)
566		419,9	1,12	δ 9,01 (s a, 1H), 8,50 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (d a, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 - 7,77 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,42 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,82 (d a, J = 10,7 Hz, 2H), 3,24 (t a, J = 11,3 Hz, 1H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,55 (d a, J = 13,1 Hz, 2H), 1,21 - 1,09 (m, 2H); un protón procedente de la cadena lateral no es visible, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
567		386,0	1,15	δ 9,10 (s, 1H), 8,92 (t a, J = 6,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,91 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,20 - 5,91 (m, 1H), 5,52 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,64 - 3,39 (m, 2H), 1,79 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
568		366,3	1,01	δ 8,67 (s, 1H), 8,42 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 6,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,37 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 2H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), dos protones no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
569		364,1	1,19	δ 8,82 (s a, 1H), 8,40 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,32 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,84 (dc, J = 13,5, 6,5 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,10 (dd, J = 12,2, 6,6 Hz, 6H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
570		392,3	1,11	δ 9,10 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,91 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,09 - 6,01 (m, 1H), 3,78 - 3,44 (m, 5H), 1,75 (d, J = 7,0 Hz, 3H); tres protones no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
571		412,1	1,31	δ 8,90 (t a, J = 6,0 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (d a, J = 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d a, J = 6,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,21 (m, 5H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,43 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,34 (d a, J = 6,1 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
572		380,1	1,03	δ 8,65 (s, 1H), 8,38 (t a, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,63 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,30 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,14 (ct, J = 13,7, 6,5 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,63 - 1,49 (m, 2H)
573		421,1	1,00	δ 8,75 (s, 1H), 8,47 - 8,33 (m, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 2H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,43 - 5,31 (m, 1H), 2,75 (s a, 4H), 1,75 (d a, J = 7,0 Hz, 3H), 1,01 (t a, J = 7,0 Hz, 6H); cuatro protones no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
574		394,3	0,90	δ 9,08 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 - 7,78 (m, 2H), 6,81 (d a, J = 0,6 Hz, 1H), 5,45 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (s, 6H); dos protones no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.
575		440,1	1,05	δ 8,73 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,14 - 6,05 (m, 1H), 3,45 - 3,32 (m, 2H), 3,25 - 3,03 (m, 4H), 2,90 - 2,86 (m, 1H), 2,82 - 2,77 (m, 1H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
576		362,2	1,08	δ 8,69 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,66 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,46 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 2,26 - 2,17 (m, 2H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
577		397,9	1,17	δ 9,06 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 5,65 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,92 - 4,78 (m, 1H), 4,73 - 4,62 (m, 1H), 4,50 - 4,33 (m, 2H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
578		392,1	1,06	δ 9,09 (s, 1H), 8,18 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 1H), 7,92 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 6,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,63 - 5,55 (m, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,01 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 3,83 - 3,71 (m, 2H), 1,73 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 16,5 Hz, 3H)
579		378,1	1,02	δ 9,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,92 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 - 7,79 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,64 - 5,51 (m, 1H), 4,58 - 4,40 (m, 2H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 4,10 - 3,89 (m, 1H), 3,72 - 3,59 (m, 1H), 1,72 (t, J = 6,9 Hz, 3H)
580		401,0	1,12	δ 9,08 (s a, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,95 - 7,78 (m, 2H), 6,81 (s a, 1H), 5,82 (t a, J = 6,5 Hz, 1H), 4,07 - 3,37 (m, 4H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 3H)
581		380,2	1,05	δ 8,78 (s, 1H), 8,52 (t a, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,42 - 5,33 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 2H), 3,24 - 3,20 (m, 3H), 1,73 (d, J = 7,3 Hz, 3H)
582		394,3	1,17	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (d a, J = 5,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,65 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,02 - 5,87 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,89 (s, 2H), 1,70 (t, J = 6,6 Hz, 3H); cinco protones no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con pico de agua suprimido o baja integración.
583		378,1	1,39	δ 8,69 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,65 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,84 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 1,70 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H); dos protones no son visibles, posiblemente debido a solapamiento con el pico del agua suprimido.

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
584		380,3	1,06	δ 9,20 - 9,06 (m, 1H), 8,27 - 8,06 (m, 2H), 8,00 - 7,80 (m, 2H), 6,89 - 6,74 (m, 1H), 6,12 - 5,95 (m, 1H), 3,81 - 3,59 (m, 1H), 3,84 - 3,38 (m, 4H), 1,82 - 1,70 (m, 3H); seis protones no visibles, posiblemente debido a solapamiento con agua/supresión de agua.
585		430,3	1,12	δ 8,48 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,46 (t a, J = 6,7 Hz, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 3H), 3,28 (t a, J = 6,2 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,98 (d a, J = 1,8 Hz, 2H), 2,16 - 2,08 (m, 2H)
586		386,3	1,03	δ 8,47 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,00 (d a, J = 5,2 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,13 (quint., J = 6,9 Hz, 2H)
587		448,2	1,10	δ 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,61 (t a, J = 6,9 Hz, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,42 (t a, J = 6,7 Hz, 2H), 2,80 (t a, J = 6,6 Hz, 2H), 2,05 (quint., J = 6,9 Hz, 2H)
588		414,2	1,12	δ 8,47 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 3,01 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 2,12 (quint., J = 7,0 Hz, 2H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
589		412,2	1,17	δ 8,47 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,49 (t a, J = 6,9 Hz, 2H), 3,04 (d a, J = 5,5 Hz, 2H), 2,15 (quint., J = 6,6 Hz, 2H), 1,89 (s, ~2H), 0,98 - 0,89 (m, 2H), 0,90 - 0,81 (m, 2H) (un metino oculto por disolvente)
590		398,3	1,13	δ 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,63 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,55 (d a, J = 4,3 Hz, 1H) (intensidad reducida por supresión de agua), 0,96 - 0,85 (m, 4H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
591		420,3	1,21	δ 8,49 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,62 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,59 - 3,37 (m, 3H) (intensidad reducida por supresión de agua), 1,29 (s, 6H)
592		378,3	1,24	δ 8,63 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,69 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 1,30 (s, 6H) (algunas resonancias ocultas por la rutina de supresión de agua)
593		443,3	1,11	δ 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,64 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,49 (t a, J = 5,8 Hz, 2H), 3,53 (s a, 1H) (intensidad reducida por supresión de agua), 2,92 (s a, 4H) (algunas resonancias ocultas por la rutina de supresión de agua)
594		394,3	1,06	δ 8,77 - 8,50 (m, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,65 (t a, J = 5,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,51 - 3,33 (m, 1H) (intensidad reducida por supresión de agua), 3,16 (c, J = 6,3 Hz, 1H) (intensidad reducida por supresión de agua), 1,18 (s, 6H)
595		449,0	1,13	δ 8,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,10 (s a, 1H), 8,06 (t a, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,63 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,51 (t a, J = 6,9 Hz, 2H), 2,89 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 2,09 (quint., J = 6,6 Hz, 2H)
596		414,3	1,2	δ 8,40 (s, 1H), 8,10 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,20 - 5,88 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,63 - 3,34 (m, 1H) (intensidad reducida por supresión de agua), 1,18 (s, 6H)
597		406,1	1,09	δ 8,49 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,67 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 1,16 (s, 6H) (algunas resonancias ocultas por la rutina de supresión de agua)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
598		404,1	1,27	δ 8,37 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,63 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 2H), 1,14 (s, 6H)
599		426,3	1,28	δ 8,88 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,91 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 1,22 (s, 6H) (algunas resonancias ocultas por la rutina de supresión de agua)
600		376,1	1,11	δ 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,65 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,00 - 2,75 (m, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,09 - 1,01 (m, 2H), 1,01 - 0,92 (m, 2H) (algunas resonancias ocultas por la rutina de supresión de agua)
601		441,1	1,03	δ 9,79 - 9,53 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,42 (s a, 2H), 8,36 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,91 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,58 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,31 (d a, J = 5,9 Hz, 2H), 1,25 (s, 6H)
602		448,1	1,2	δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 6,6 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,67 (dd a, J = 11,1, 2,4 Hz, 2H), 3,10 (t a, J = 11,0 Hz, 2H), 2,93 (t a, J = 6,4 Hz, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 1H), 1,31 (d a, J = 13,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H), 1,07 - 0,95 (m, 2H)
603		392,1	1,37	δ 8,50 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,68 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,00 - 3,86 (m, 1H), 1,16 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
604		350,1	1,1	δ 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,66 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 1,17 (s, 6H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
605		439,1	1,01	δ 8,61 (s, 1H), 8,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 7,0, 5,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,36 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,32 - 1,25 (m, 2H), 1,18 - 1,09 (m, 2H)
606		411,9	1,15	δ 9,02 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,06 (t a, J = 5,8 Hz, 1H), 7,91 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,13 - 5,81 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 1,36 - 1,25 (m, 2H), 1,22 - 1,14 (m, 2H) (algunas resonancias ocultas por la rutina de supresión de agua)
607		402,3	1,02	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,23 (s a, 2H), 1,77 - 1,49 (m, 4H), 1,05 - 0,95 (m, 4H) (algunas resonancias ocultas por la rutina de supresión de agua)
608		362,1	1,08	δ 8,75 (s a, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,74 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 7,65 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,57 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,25 - 1,17 (m, 2H), 1,13 - 1,06 (m, 2H)
609		456,0	1,07	δ 8,39 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (t a, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,61 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,26 (t a, J = 6,9 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,15 (s, 6H) (algunas resonancias ocultas por la rutina de supresión de agua)
610		448,2	1,46	δ 8,58 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,66 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,98 - 3,85 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,28 (s, 6H) (algunas resonancias ocultas por la rutina de supresión de agua)
611		441,1	1,03	δ 8,49 - 8,41 (m, 2H), 8,32 (t a, J = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,40 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H)

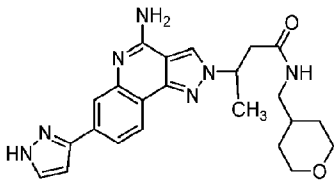
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
612		350,1	0,52	(400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8,69 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,46-4,57 (m, 1H), 4,68-4,78 (m, 1H), 3,14-3,25 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H)
613		392,3	1,03	δ 8,42 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 8,06-8,13 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,46-4,57 (m, 1H), 4,29-4,43 (m, 3H), 4,11-4,17 (m, 1H), 3,94-4,03 (m, 2H), 3,78-3,90 (m, 1H), 3,07-3,16 (m, 1H), 1,04-1,11 (m, 3H)
614		378,1	1,17	δ 8,55 (s a, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,68-7,83 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,48 (ABx, <i>J</i> _{AB} = 13,3 Hz, <i>J</i> _{AX} = 9,0 Hz, <i>J</i> _{BX} = 5,8 Hz, Δ <i>v</i> = 91 Hz, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 1,09 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 1,00 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 0,88 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H)
615		378,1	1,19	δ 8,84 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,68-7,77 (m, 1H), 7,63 (d a, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,98-5,06 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 2,73 (ABx, <i>J</i> _{AB} = 15,4 Hz, <i>J</i> _{AX} = 7,8 Hz, <i>J</i> _{BX} = 6,2 Hz, Δ <i>v</i> = 64 Hz, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 1,00 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 0,88 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H).
616		406,0	1,15	δ 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,05-5,14 (m, 1H), 3,05 (ABx, <i>J</i> _{AB} = 16,2 Hz, <i>J</i> _{AX} = 8,1 Hz, <i>J</i> _{BX} = 5,3 Hz, Δ <i>v</i> = 161 Hz, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H); unidades de morfolina metileno no observadas.
617		364,2	0,57	(400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8,81 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 5,20-5,29 (m, 1H), 3,22 (ABx, <i>J</i> _{AB} = 16,6 Hz, <i>J</i> _{AX} = 9,0 Hz, <i>J</i> _{BX} = 4,3 Hz, Δ <i>v</i> = 174 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,75 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
618		399,8	1,14	δ 8,54 (s, 1H), 8,42 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,92 (tt, <i>J</i> = 56, 3,7 Hz, 1H), 5,03-5,12 (m, 1H), 2,89 (ABx, <i>J</i> _{AB} = 15,0 Hz, <i>J</i> _{AX} = 7,6 Hz, <i>J</i> _{BX} = 6,4 Hz, Δ <i>v</i> = 71 Hz, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H); una unidad de metileno no observada.
619		394,1	1,06	δ 8,94 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,99 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 5,11-5,18 (m, 1H), 3,26 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,81 (ABx, <i>J</i> _{AB} = 15,0 Hz, <i>J</i> _{AX} = 8,3 Hz, <i>J</i> _{BX} = 5,8 Hz, Δ <i>v</i> = 52 Hz, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H); una unidad de metileno no observada.
620		380,1	1,04	δ 8,93 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,02 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d a, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 5,11-5,18 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,83 (ABx, <i>J</i> _{AB} = 15,2 Hz, <i>J</i> _{AX} = 7,9 Hz, <i>J</i> _{BX} = 5,7 Hz, Δ <i>v</i> = 56 Hz, 2H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H)
621		350,0	1,09	δ 8,49 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (c, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 0,4 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 5,01-5,09 (m, 1H), 2,80 (ABx, <i>J</i> _{AB} = 14,9 Hz, <i>J</i> _{AX} = 7,8 Hz, <i>J</i> _{BX} = 6,2 Hz, Δ <i>v</i> = 77 Hz, 2H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H); un grupo metilo no observado.
622		390,1	1,19	δ 8,92 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,07-8,15 (m, 1H), 7,83-7,97 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 5,09-5,17 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 2,78 (ABx, <i>J</i> _{AB} = 15,3 Hz, <i>J</i> _{AX} = 7,9 Hz, <i>J</i> _{BX} = 5,8 Hz, Δ <i>v</i> = 50 Hz, 2H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 1,52-1,59 (m, 2H)
623		434,1	1,25	δ 8,99 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 5,14-5,22 (m, 1H), 3,61-3,81 (m, 2H), 2,90-3,09 (m, 4H), 1,76-1,84 (m, 1H), 1,66-1,73 (m, 1H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 1,38-1,47 (m, 1H), 1,22-1,31 (m, 1H); un metoxi, y una unidad de metino no observada.

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺	Tr (min)	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)
624		434,1	1,26	δ 8,56 (s, 1H), 8,42 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,92 (tt, J = 56, 3,7 Hz, 1H), 5,05-5,13 (m, 1H), 2,87-3,77 (m, integración poco clara debido a supresión de agua), 1,67-1,82 (m, 2H), 1,62 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,13-1,45 (m, 3H)

Evaluación de la actividad biológica

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

5

Se adquirieron células THP-1 en la colección americana de cultivos tipo (*American Type Culture Collection*) y se subcultivaron siguiendo las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 que contenía FBS al 10 % termoinactivado, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomicina (100 µg/ml), y se conservaron en fase logarítmica antes de realizar el procedimiento experimental. Antes del experimento, las células THP-1 se trataron con PMA (forbol 12-miristato-13-acetato) (10 µg/ml) durante 24 horas. El día del experimento se retiró el medio y las células adheridas se trataron con tripsina durante 2 minutos, después, las células se recogieron, se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se centrifugaron, se resuspendieron en FBS al 2 % termoinactivado con RPMI a una concentración de 1×10^6 células/ml y se sembraron 100 µl en una placa de 96 pocillos. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron al medio de cultivo para obtener 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 sin células y se evaluó la producción de IL-1β mediante ELISA. En cada experimento se realizó un control solo con vehículo. La concentración final de DMSO fue del 1 %. Los compuestos presentan un aumento de la producción de IL-1β relacionado con la dosis en las células THP-1 diferenciadas por PMA.

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

Se adquirieron células THP-1 en la colección americana de cultivos tipo (*American Type Culture Collection*) y se subcultivaron siguiendo las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 que contenía FBS al 10 % termoinactivado, penicilina (100 unidades/ml, estreptomicina (100 µg/ml), HEPES (10 mM) y piruvato de sodio (1 mM) y se conservaron en fase logarítmica antes de realizar el procedimiento experimental. Antes del experimento, las células THP-1 se trataron con PMA (forbol 12-miristato 13-acetato) (20 µg/ml) durante la noche. El día del experimento, el medio se retiró y las células adheridas se trataron con tripsina durante 2 minutos, después, las células se recogieron, se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se sedimentaron por centrifugación y se resuspendieron en FBS inactivado por calor al 2 % con RPMI a una concentración de 50.000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos. Se recogió el sobrenadante sin células y se evaluó la producción de IL-1β mediante ELISA. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron al medio de cultivo para obtener 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. En cada experimento se realizó un control solo con vehículo. La concentración final de DMSO fue del 1 %. Los compuestos presentan un aumento de la producción de IL-1β relacionado con la dosis en las células THP-1 diferenciadas por PMA.

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

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

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

Después de la incubación de 2 horas, las placas de células se centrifugaron en la centrifugadora durante 5 minutos a 1200 rpm. Usando el manipulador de líquidos Felix (CyBio), se transfirieron 8 µl del sobrenadante a placas de

aproximación blancas de 384 pocillos, de volumen bajo. (Perkin Elmer, 6008230). Se usó un kit hTRF de IL1beta humana para analizar el sobrenadante (CISBIO, 62HIL1BPEG). Se siguieron las instrucciones del kit para preparar la curva patrón de IL1Beta y después se diluyeron los anticuerpos del kit a 1:40 en lugar de 1:20 como indicaba el kit. Una vez combinados, los anticuerpos se añadieron a través de las placas, 5 µl/pocillo. Las placas se sellaron y se incubaron a 4 °C durante la noche. Después, las placas se leyeron en el Perkin Elmer EnVision a 665/615 nm usando el láser hTRF. Los compuestos presentaron un aumento de la producción de IL-1β relacionado con la dosis.

Medición de la producción de IL-1β - ensayo en sangre entera humana

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

- 15 Se pretrató sangre venosa humana obtenida de donantes sanos con LPS (Invivogen, n.º de Cat. tlr1-eblps) a 1 ng/ml durante cuatro horas a 37 °C en una incubadora humidificada con 95 % de aire/5 % de CO₂. Se añadió sangre preparada a la placa con compuesto y se incubó durante 4 horas más a 37 °C. La IL-1beta de los sobrenadantes, se midió usando el kit AlphaLISA (n.º de catálogo AL220) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los compuestos presentaron un aumento de la producción de IL-1β relacionado con la dosis. La CE50 se determinó usando como referencia sangre preparada pero sin tratar.

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

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

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

- 35 Después de la incubación de 2 horas, las placas de células se centrifugaron en la centrifugadora durante 5 minutos a 1200 rpm. Usando el manipulador de líquidos Felix (CyBio), se transfirieron 8 µl del sobrenadante a placas de aproximación blancas de 384 pocillos, de volumen bajo. (Perkin Elmer, 6008230). Se usó un kit hTRF de IL1beta humana para analizar el sobrenadante (CISBIO, 62MIL1BPEH). Se siguieron las instrucciones del kit para preparar la curva patrón de IL1Beta (se diluyeron los anticuerpos del kit a 1:40 en lugar de 1:20 como indicaba el kit). Una vez combinados, los anticuerpos se añadieron en las placas a razón de 5 µl/pocillo. Las placas se sellaron y se incubaron a 4 °C durante la noche. Las placas se leyeron en el Perkin Elmer EnVision a 665/615 nm usando el láser de hTRF. Los datos se convirtieron en pg/ml de IL1Beta. Los compuestos presentaron un aumento de la producción de IL-1β relacionado con la dosis.

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

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

La tabla 1 incluye datos biológicos de los compuestos que se sometieron a ensayo usando uno o más de los procedimientos anteriores. Leyenda para los intervalos de actividad: A = ≤1 µM; B = >1 µM, ≤ 20 µM; C = >20 µM, ≤ 100 µM; D = >100 µM.

Tabla 1

Ej. n.º	CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B (µM)	CE ₅₀ de agonista de TLR7(µM)	CE ₅₀ de agonista de TLR8(µM)
149	0,38	D	D
150	0,07	D	D
151	0,06	D	D

(continuación)

Ej. n.º	CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B (µM)	CE ₅₀ de agonista de TLR7(µM)	CE ₅₀ de agonista de TLR8(µM)
196	0,18	D	D
197	0,25	D	D
198	0,11	D	D
199	4,44	D	D
200	0,57	D	D
201	0,48	D	D
202	0,66	D	D
203	3,49	D	D
204	2,60	D	D
206	0,26	D	D
207	0,14	D	D
209	0,19	D	D
210	0,33	D	D
211	0,63	D	D
213	3,21	D	D
215	0,40	D	D
218	0,20	D	D
220	0,12	D	D
222	0,27	D	D
224	0,14	D	D
226	0,44	D	D
229	0,08	D	D
234	0,56	D	D
236	0,79	D	D
237	0,09	D	D
238	0,72	D	D
239	0,21	D	D
241	0,46	D	D
243	1,39	D	D
245	0,94	D	D
246	0,58	D	D
247	0,44	D	D
248	0,65	D	D
249	0,64	D	D
251	0,62	D	D
253	0,30	D	D
254	20,29	D	D
255	10,92	D	D
256	0,53	D	D
257	0,86	D	D
258	1,78	D	D
259	2,29	D	D
260	5,76	D	D
261	1,29	D	D
262	0,75	D	D
263	1,66	D	D
264	0,99	D	D
265	2,47	D	D
266	2,62	D	D
267	1,07	D	D
268	4,50	D	D
269	4,38	D	D
270	5,18	D	D
271	1,07	D	D
272	5,13	D	D
273	5,16	D	D
274	0,60	D	D
275	1,73	D	D
276	31,66	D	D
277	2,33	D	D

(continuación)

Ej. n.º	CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B (µM)	CE ₅₀ de agonista de TLR7(µM)	CE ₅₀ de agonista de TLR8(µM)
278	0,75	D	D
279	1,13	D	D
280	1,72	D	D
281	0,24	D	D
282	0,10	D	D
283	0,12	D	D
284	0,25	D	D
285	0,63	D	D
287	0,26	D	D
288	0,45	D	D
289	0,28	B	D
290	0,87	D	D
291	4,65	D	D
292	0,89	D	D
293	0,60	D	D
294	0,43	D	D
295	0,42	D	D
296	1,70	D	D
297	2,83	D	D
298	4,32	D	D
299	2,92	D	D
300	7,36	D	D
301	1,40	D	D
303	0,21	D	D
304	0,66	D	D
305	0,29	D	D
307	0,43	D	D
308	0,41	D	D
309	0,75	D	D
310	0,75	D	D
312	0,22	D	D
313	0,26	D	D
314	0,49	D	D
315	0,89	D	D
316	0,89	D	D
317	2,42	D	D
318	3,09	D	D
319	1,13	D	D
320	6,57	D	D
321	0,19	D	D
322	0,83	D	D
323	0,78	D	D
324	1,57	D	D
325	1,49	D	D
326	0,22	D	D
327	0,70	D	D
328	1,35	D	D
329	0,31	D	D
330	0,17	D	D
331	0,08	D	D
332	0,21	D	D
333	0,24	D	D
334	0,11	D	D
335	0,39	D	D
336	0,47	D	D
337	0,22	D	D
338	0,39	D	D
339	0,21	D	D
340	0,62	D	D
341	0,43	D	D
342	0,34	D	D

(continuación)

Ej. n.º	CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B (µM)	CE ₅₀ de agonista de TLR7(µM)	CE ₅₀ de agonista de TLR8(µM)
343	0,61	D	D
344	1,02	D	D
345	2,03	D	D
346	0,65	D	D
347	0,30	D	D
348	0,62	D	D
349	0,35	D	D
350	0,35	D	D
351	0,64	D	D
352	0,08	D	D
353	0,61	D	D
354	0,30	D	D
355	2,57	D	D
356	0,83	D	D
357	0,19	D	D
358	0,18	D	D
360	0,11	D	D
361	0,19	D	D
362	0,07	D	D
363	1,84	D	D
364	1,47	D	D
365	1,88	D	D
366	0,42	D	D
367	0,23	D	D
368	0,52	D	D
369	0,19	D	D
370	0,38	D	D
371	1,94	D	D
372	0,88	D	D
373	1,25	D	D
374	0,65	D	D
375	4,12	D	D
376	0,40	D	D
377	0,45	D	D
378	0,64	D	D
379	0,32	D	D
380	0,77	D	D
381	0,74	D	D
382	5,39	D	D
383	1,38	D	D
384	0,88	D	D
385	2,51	D	D
386	0,21	D	D
387	2,30	D	D
388	0,31	D	D
389	0,91	D	D
390	0,35	D	D
391	0,20	D	D
392	0,08	D	D
393	1,73	D	D
394	0,46	D	D
395	0,07	D	D
402	0,31	D	D
404	0,74	D	D
405	0,69	D	D
406	0,45	D	D
407	0,50	D	D
408	1,94	D	D
409	1,47	D	D
410	0,33	D	D
424	3,21	D	D

(continuación)

Ej. n.º	CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B (µM)	CE ₅₀ de agonista de TLR7(µM)	CE ₅₀ de agonista de TLR8(µM)
425	5,73	D	D
426	1,89	D	D
431	1,23	D	D
433	4,58	D	D
457	0,16	D	D
458	0,16	D	D
460	0,20	D	D
461	0,25	D	D
462	0,22	D	D
463	0,13	D	D
464	0,24	D	D
465	1,90	D	D
466	0,61	D	D
467	0,94	D	D
488	1,15	D	D
489	0,77	D	D
501	0,73	D	D
502	1,68	D	D
503	2,58	D	D
504	2,34	D	D
505	29,6	D	D
506	1,40	D	D
507	17,5	D	D
508	7,37	D	D
509	6,95	D	D
510	2,47	D	D
511	4,62	D	D
512	5,82	D	D
513	1,28	D	D
514	1,81	D	D
515	4,09	D	D
516	9,67	D	D
517	1,72	D	D
521	5,67	D	D
522	12,2	D	D
523	7,30	D	D
524	2,03	D	D
525	20,2	D	D
553	2,11	D	D
554	0,46	D	D
555	0,33	D	D
556	1,82	D	D
557	0,42	D	D
558	0,63	D	D
559	0,60	D	D
560	0,36	D	D
561	0,95	D	D
562	0,70	D	D
563	9,21	D	D
564	15,5	D	D
565	4,18	D	D
566	27,6	D	D
567	0,97	D	D
568	2,10	D	D
569	0,94	D	D
570	5,13	D	D
571	2,02	D	D
572	4,41	D	D
573	6,59	D	D
574	14,0	D	D
575	19,7	D	D

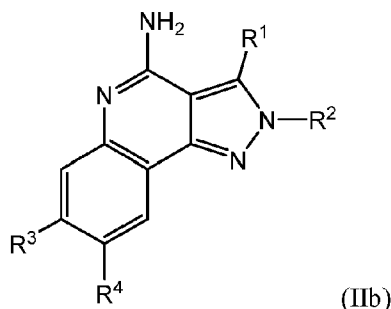
ES 2 971 122 T3

(continuación)

Ej. n.º	CE ₅₀ de NLRP3 hIL1B (µM)	CE ₅₀ de agonista de TLR7(µM)	CE ₅₀ de agonista de TLR8(µM)
576	1,61	D	D
577	2,32	D	D
578	18,6	D	D
579	4,47	D	D
580	20,1	D	D
581	3,17	D	D
582	3,30	D	D
583	1,82	D	D
584	5,03	D	D
585	3,88	D	D
586	2,18	D	D
587	2,39	D	D
588	10,9	D	D
589	2,62	D	D
590	1,20	D	D
591	17,0	D	D
592	0,68	D	D
593	28,1	D	D
594	7,94	D	D
595	12,9	D	D
596	10,1	D	D
597	8,70	D	D
598	1,98	D	D
599	2,18	D	D
600	3,99	D	D
601	32,4	D	D
602	21,2	D	D
603	3,05	D	D
604	0,85	D	D
605	22,4	D	D
606	2,46	D	D
607	13,4	D	D
608	0,70	D	D
609	18,1	D	D
610	4,41	D	D
611	9,94	D	D
612	0,43	D	D
613	23,4	D	D
614	11,6	D	D
615	10,4	D	D
616	9,56	D	D
617	3,88	D	D
618	14,5	D	D
619	19,7	D	D
620	28,6	D	D
621	1,86	D	D
622	7,28	D	D
623	17,3	D	D
624	19,9	D	D

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IIb):



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

R¹ es, en cada aparición, independientemente:

- (i) H;
- (ii) halo;
- (iii) X-R⁵, en donde X es alquileo C₁₋₆ y R⁵ es H, OH, ciano, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)OR^a, -NR^bR^c o -C(O)NR^bR^k;
- (iv) alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 6 F;
- (v) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0 a 6 F;
- (vi) (alquilen C₁₋₃)-arilo, en donde el arilo está sustituido con 0 a 3 R^d; o
- (vii) (alquilen C₁₋₃)-heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 R^d;

R² es, en cada aparición, independientemente:

- (i) H;
- (ii) -Y-R⁶;
- (iii) -C(O)-Y-R⁶;

en donde:

- Y es independientemente alquileo C₁₋₈ sustituido con de 0 a 4 R^e; y

R⁶ se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: OH, OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR^bR^c, -C(O)NR^bR^k, -SO₂(alquilo C₁₋₄) y heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d;

(iv) -(Y¹)_n-Y²-(Y³)_p-R⁷, en donde:

- n es independientemente 0, 1 o 2;
- p es independientemente 0 o 1;
- cada uno de Y¹ e Y³ es, independientemente, alquileo C₁₋₃ sustituido con de 0 a 2 R^e;
- Y² es independientemente cicloalquileo C₃₋₆ sustituido con de 0 a 4 R^g, o heterocicloalquileo que incluye 3-8 átomos en el anillo, en donde 1-2 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f) y O, y en donde el heterocicloalquileo está sustituido con de 0 a 4 R^g, y
- R⁷ es H, OH, -OR^a, -C(O)OR^a, -NR^bR^c, -C(O)NR^bR^k o heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, y en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 4 R^g;

o

(v) -Z¹-Z²-Z³-R⁸, en donde:

- Z¹ es alquileo C₁₋₃ sustituido con de 0 a 6 F;
- Z² es -N(R^f)-, -O- o -S-;
- Z³ es alquileo C₂₋₅ sustituido con de 0 a 6 F; y
- R⁸ es OH, OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR^bR^c, -C(O)NR^bR^k o heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d;

R³ es independientemente -(alquilen C₀₋₃)-(heteroarilo de 5 miembros) en donde el heteroarilo incluye de 2 a 4 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre: N, N(R^f), y S, y está sustituido con 0 a 3 R^g;

R⁴ se selecciona independientemente entre: H, halo, ciano, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)OH, -C(O)OR^a, -NRⁱR^k, -C(O)NRⁱR^k, -SO₁₋₂R^h y alquilo C₁₋₄ sustituido con de 0 a 2 R^e;

R^a es, en cada aparición, independientemente:

(i) alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 3 R^e;

(ii) -(alquilen C₀₋₃)-cicloalquilo C₃₋₆, en donde el cicloalquilo está sustituido con de 0 a 4 R^g;

(iii) -(alquilen C₀₋₃)-heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N(R^f), O y S(O)₀₋₂, en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 4 R^g;

(iv) -(alquilen C₀₋₃)-(arilo C₆₋₁₀), en donde el arilo está sustituido con de 0 a 5 R^d; o

(v) -(alquilen C₀₋₃)-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d;

R^b es, en cada aparición, independientemente H o R^a;

R^c se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NRⁱR^k, -S(O)₁₋₂R^h, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 2 R^e, -(alquilen C₀₋₃)-(fenilo sustituido con de 0 a 4 Rⁿ), y -(alquilen C₀₋₃)-heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 Rⁿ;

como alternativa, R^b y R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido forman heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N(R^f), O y S, y en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 4 R^g;

R^d se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, OH, ciano, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -NRⁱR^k, -N(R^m)(C(O)(alquilo C₁₋₄), -N(R^m)(C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NRⁱR^k, -S(O)₁₋₂R^h, -S(O)₁₋₂NR^hR^j, alquilo C₁₋₆ sustituido con de 0 a 2 R^e y -(alquilen C₀₋₃)-R^p;

R^e se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, OH, ciano, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)OR^a, -OC(O)R^h, -NR^bR^c y -CONR^bR^k;

R^f se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(haloalquilo C₁₋₄), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NRⁱR^k, -S(O)₁₋₂R^h y -(alquilen C₀₋₃)-fenilo;

R^g es, en cada aparición, independientemente oxo o R^d;

R^h se selecciona, en cada aparición, independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0 a 2 Rⁿ, haloalquilo C₁₋₄ y -(alquilen C₀₋₃)-R^p;

R^j y R^m son, en cada aparición, independientemente H o alquilo C₁₋₄;

R^k se selecciona, en cada aparición, independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y -(alquilen C₀₋₂)-fenilo;

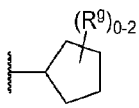
Rⁿ se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -NRⁱR^k y -CONRⁱR^k; y

R^p se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con de 0 a 4 alquilo C₁₋₄; heterociclilo que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S, en donde el heterociclilo está sustituido con 0 a 4 alquilo C₁₋₄ seleccionado independientemente; fenilo sustituido con 0 a 3 Rⁿ; y heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 Rⁿ.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R¹ se selecciona, en cada aparición, independientemente entre H, halo y alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 3 F, -Y-R⁶, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OR^a, -(CH₂)₀₋₂-Y²-R⁷, y

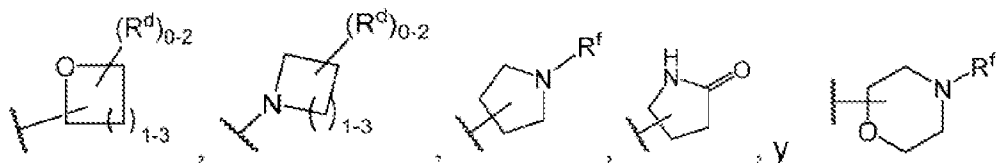


Y es independientemente alquilen C₁₋₆ sustituido con de 0 a 3 R^e;

R³ es, en cada aparición, independientemente -(alquilen C₀₋₂)-(heteroarilo de 5 miembros) en donde el heteroarilo incluye de 2 a 4 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre: N, N(R^f), y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 2 R^g;

R⁴ se selecciona, en cada aparición, independientemente entre H, halo y alquilo C₁₋₄;

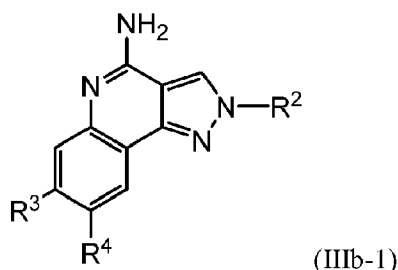
-Y²-R⁷ se selecciona independientemente entre cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0 a 2 R^d,



R^a es, en cada aparición, independientemente:

- 5 (i) alquilo C_{1-6} sustituido con de 0 a 3 R^e ;
 (ii) cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de 0 a 2 R^g ;
 (iii) -(alquilen C_{0-2})-heterociclilo que incluye de 4 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N(R^f), O y S, en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 3 R^g ;
 10 (iv) -(alquilen C_{0-2})-(arilo C_{6-10}), en donde el arilo está sustituido con de 0 a 3 R^d ; o
 (v) -(alquilen C_{0-2})-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d ;
- 15 R^b es, en cada aparición, independientemente H o R^a ;
 R^c se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^iR^k$, $S(O)_2R^h$, alquilo C_{1-6} sustituido con de 0 a 2 R^e , -(alquilen C_{0-3})-(fenilo sustituido con de 0 a 4 R^n), y -(alquilen C_{0-3})-heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^n ;
 20 como alternativa, R^b y R^c , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido forman heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 3 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N(R^f), O y S, y en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 3 R^g ;
 R^d se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: OH, halo, CN, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $-C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), NH_2 , N(alquilo C_{1-4}) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), benzoxi, alquilo C_{1-4} sustituido con de 0 a 2 R^e , fenilo y heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 2 R^n ;
 25 R^e se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, OH, CN, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $-CONH_2$ y $-CONH$ (alquilo C_{1-4});
 R^f se selecciona, en cada aparición, independientemente entre H, alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ alquilo C_{1-4} y $-C(O)$ (haloalquilo C_{1-4});
 R^g es, en cada aparición, independientemente oxo o R^d ;
 R^h es independientemente alquilo C_{1-4} sustituido con 0 a 2 R^n , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo;
 R^i es independientemente H o alquilo C_{1-4} ;
 35 R^k se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y fenilo; y
 R^n se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

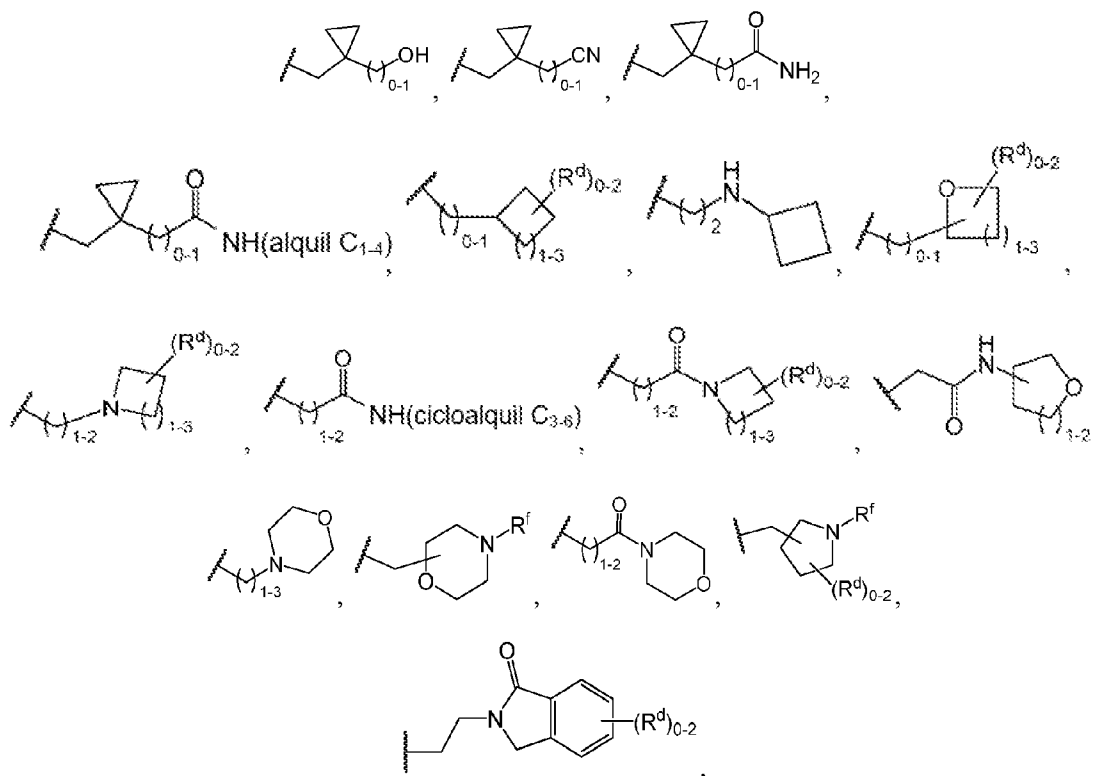
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula (IIIb-1):



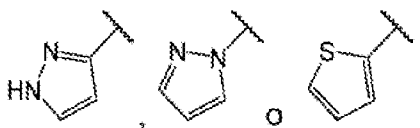
o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 45 R^2 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0 a 3 F, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2F$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CF_3$, $-(CH_2)_{1-2}CH(OH)CH_2CF_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCHF_2$, $-(CH_2)_{1-3}OCF_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-5}OH$, $-(CH_2)_2-5CN$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)CH_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(alquilo\ C_{1-2})(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(alcoxi\ C_{1-4})(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O$ (alquilo C_{1-4} sustituido con 0 a 2 R^e), $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)O$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}O$ (alquilo C_{1-4}), $-CH_2CH(OH)(CH_2)_{1-2}O$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-(CH_2)_{2-3}NH$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_{2-3}N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}$
- 50

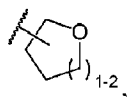
2C(CH₃)₂CONH₂, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 2 R^e), -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₃)(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 2 R^e), -(CH₂)₀₋₁CH(CH₃)(CH₂)₀₋₁C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₁₋₂C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)₀₋₁CH(CH₃)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)₁₋₂C(O)N(alquilo C₁₋₂)(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃NHC(O)R^a, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)NHC(O)R^a, -CH₂C(CH₃)₂NHC(O)R^a, -(CH₂)₂₋₃N(CH₃)C(O)R^a, -(CH₂)₂₋₃S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CH(CH₃)S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CH(CH₃)NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃NHS(O)₂(cicloalquilo C₃₋₆),



y
 -(CH₂)₁₋₃-(heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos en el anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^f), O y S), y dicho heteroarilo está sustituido con 0 a 2 R^d; R³ es independientemente



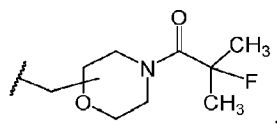
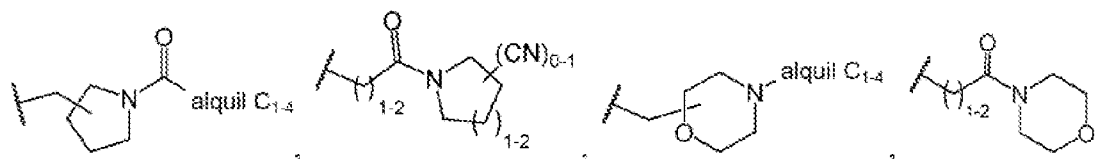
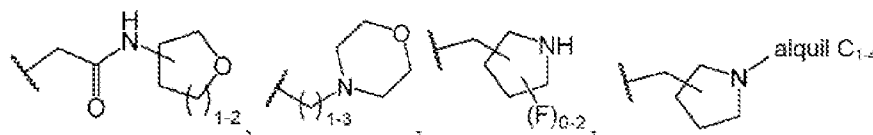
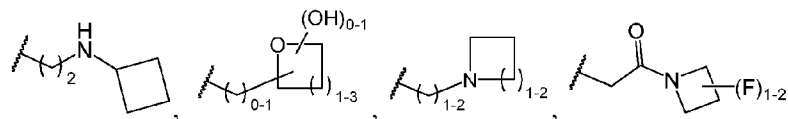
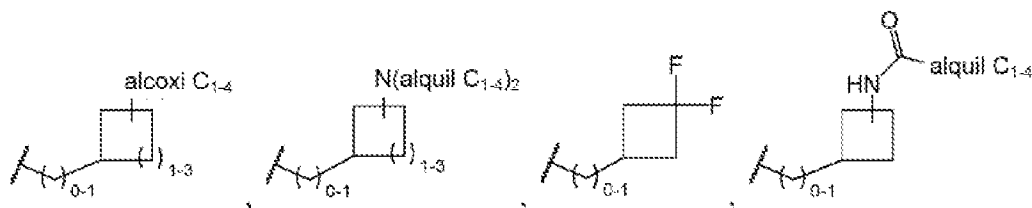
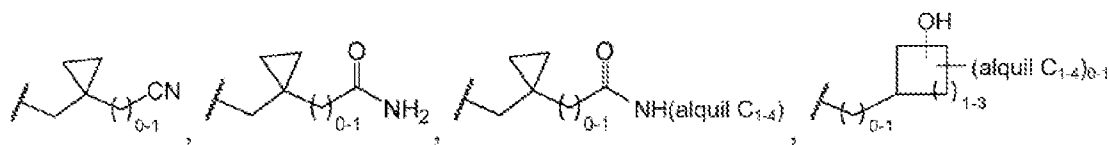
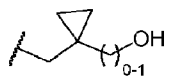
R⁴ es independientemente H o F;
 R^a es independientemente alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 1 R^e, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0 a 2 R^d,



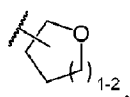
fenilo o heteroarilo seleccionado de oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo y pirazinilo, en donde dicho fenilo y heteroarilo están sustituidos con 0 a 2 R^d;
 R^d se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: F, Cl, OH, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)(alquilo C₁₋₄) y fenilo;
 R^e se selecciona independientemente entre F, OH y alcoxi C₁₋₄; y
 R^f se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄) y -C(O)(haloalquilo C₁₋₄).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde:

R² se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 3 F, -(CH₂)₁₋₂CH(OH)CH₂F, -(CH₂)₁₋₂CH(OH)CF₃, -(CH₂)₁₋₂CH(OH)CH₂CF₃, -(CH₂)₁₋₂OCHF₂, -(CH₂)₁₋₃OCF₃, -(CH₂)₁₋₂OHCH₂CF₃, -(CH₂)₂₋₄OH, -(CH₂)₂₋₄CN, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)OH, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)CH₂OH, -(CH₂)₁₋₂C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₁₋₂C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH(OH)(alquilo C₁₋₄), -CH(CH₃)(CH₂)₁₋₂OH, -CH₂CH(alquilo C₁₋₂)(CH₂)₁₋₂OH, -CH₂CH(alcoxi C₁₋₄)(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₂₋₄O(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 1 R^e), -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₁₋₂C(CH₃)₂O(alquilo C₁₋₄), -CH(CH₃)(CH₂)₁₋₂O(alquilo C₁₋₄), -CH₂CH(OH)(CH₂)₁₋₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)NH₂, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -(CH₂)₂₋₃NH(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₂C(CH₃)₂CONH₂, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 2 R^e), -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₃)(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 2 R^e), -(CH₂)₀₋₁CH(CH₃)(CH₂)₀₋₁C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₁₋₂C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)₀₋₁CH(CH₃)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)₁₋₂C(O)N(alquilo C₁₋₂)(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃NHC(O)R^a, -CH₂CH(CH₃)NHC(O)R^a, -CH₂C(CH₃)₂NHC(O)R^a, -(CH₂)₂₋₃S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CH(CH₃)S(O)₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CH(CH₃)NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂₋₃NHS(O)₂(cicloalquilo C₃₋₆),



y -(CH₂)₁₋₂(heteroarilo), en donde el heteroarilo se selecciona entre imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, piridilo y piridazinilo, y el heteroarilo está sustituido con 0 a 2 R^d,
R^a es independientemente alquilo C₁₋₄ sustituido con 0 a 1 R^e,

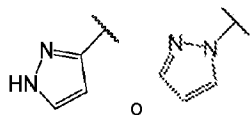


fenilo o heteroarilo seleccionado de oxazolilo, piridilo y pirazinilo, en donde dicho fenilo y heteroarilo están sustituidos con 0 a 2 R^d ; y

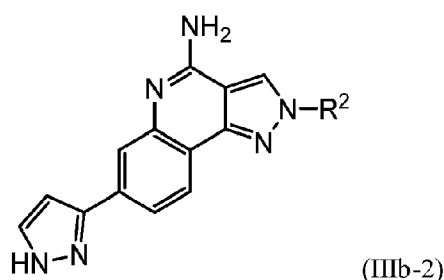
R^d se selecciona, en cada aparición, independientemente entre: F, Cl, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} .

4.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde: R^3 es independientemente

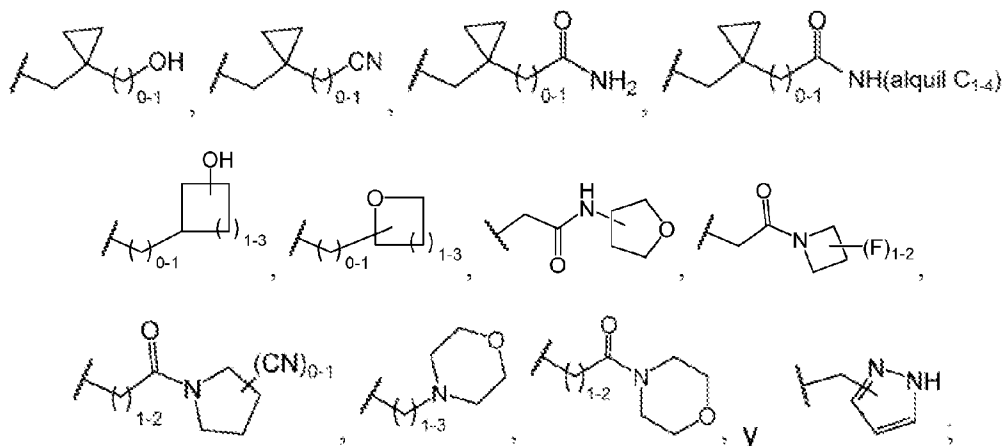


6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el compuesto es de Fórmula (IIIb-2):



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

R^2 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0 a 3 F, $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-(CH_2)_{2-4}CN$, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(alquilo\ C_{1-2})(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2CH(alcoxi\ C_{1-2})(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{2-4}O(alquilo\ C_{1-4})$ sustituido con 0 a 2 R^e , $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(CH_3)_2CONH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)(CH_2)_{0-1}C(O)NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)C(O)N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(alquilo\ C_{1-4})$ sustituido con 0 a 2 R^e , $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_3)(alquilo\ C_{1-4})$ sustituido con 0 a 2 R^e , $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{2-3}S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH_2CH(CH_3)S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-CH_2CH(CH_3)NHS(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_{2-3}NHS(O)_2(cicloalquilo\ C_{3-6})$,



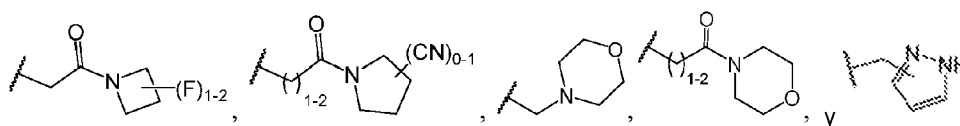
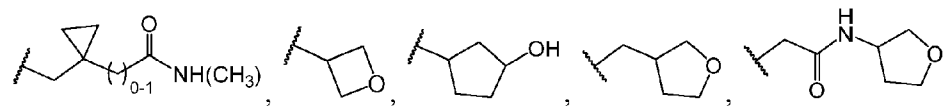
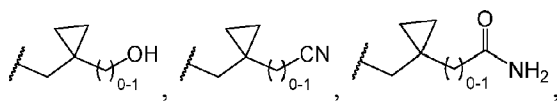
y R^e se selecciona independientemente entre F, OH y alcoxi C_{1-4} .

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

R^2 se selecciona independientemente entre H, $-CH_2CHF_2$, $-(CH_2)_{2-4}OH$, $-(CH_2)_{2-4}CN$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH(OCH_3)CH_2OH$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$, $-CH_2C(CH_3)_2CONH_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(CH_3)$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(CH_2CH_3)$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH(CH(CH_3)_2)$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)(CH_2)_{0-1}C(O)NH(CH_3)$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)C(O)NH(CH(CH_3)_2)$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_{0-1}CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_2CHF_2)$, $-CH(CH_3)C(O)NH(CH_2CHF_2)$, $-C(CH_3)_2C(O)NH(CH_2CHF_2)$, $-(CH_2)_{1-2}$

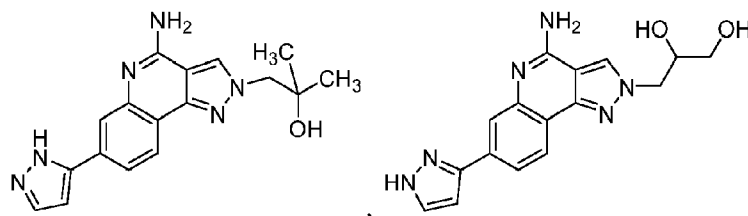
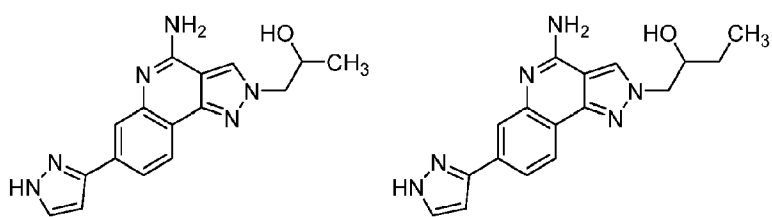
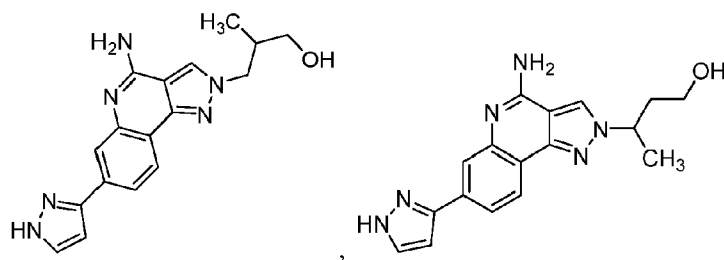
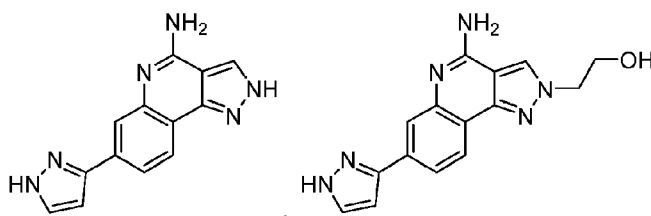
${}^2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{ciclopropilo})$,

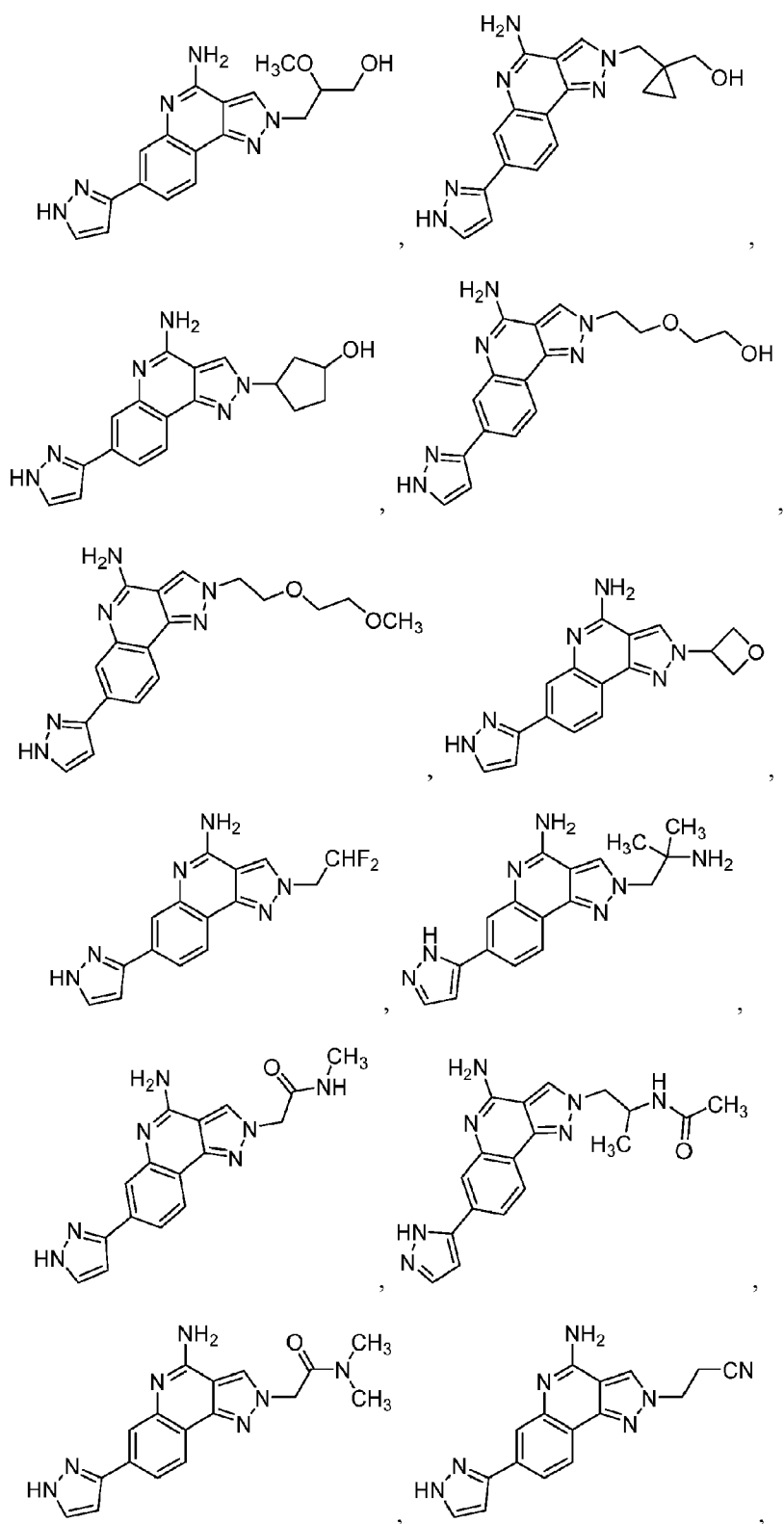
5

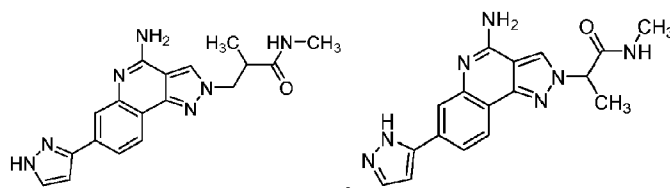
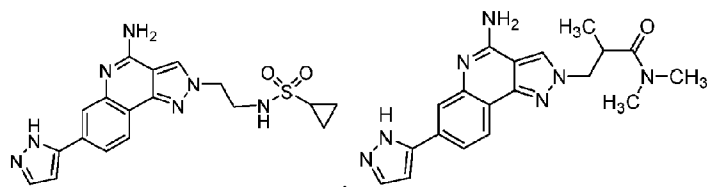
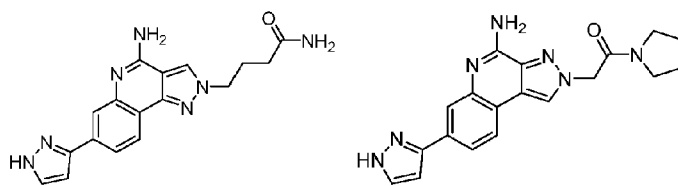
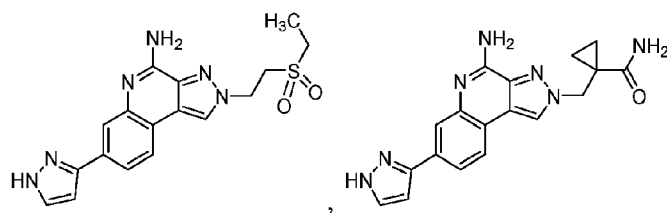
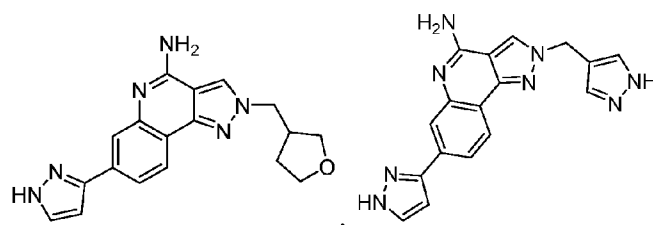
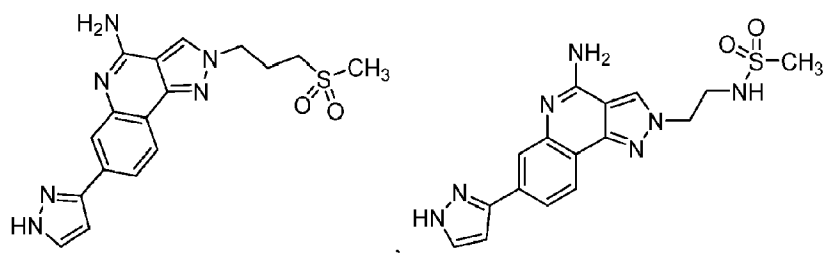
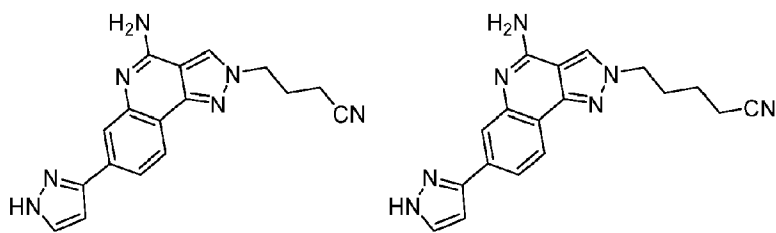


10

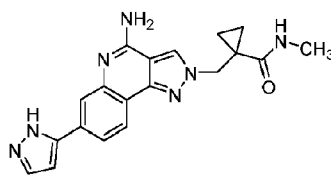
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre







, y



o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso como un medicamento.
11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 15 12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el cáncer se selecciona entre leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer de apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumor bronquial, tumor carcinoide, tumor cardíaco, cáncer de cuello del útero, cordoma, leucemia linfocítica crónica,
- 20 neoplasia mieloproliferativa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer del conducto biliar, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer esofágico, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer hipofaríngeo, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia mielógena crónica,
- 25 cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer bucal, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer faríngeo, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer 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.
- 30 13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.
- 35 14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama positivo a receptores hormonales, cáncer microsatelital estable de colon o rectal, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.
- 40 15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el compuesto se administra en combinación con una o más terapias contra el cáncer adicionales.
- 45 16. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde las una o más terapias contra el cáncer adicionales comprenden cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia con toxinas, inmunoterapia, crioterapia o genoterapia, o una combinación de las mismas.
- 50 17. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la terapia adicional contra el cáncer comprende uno o más agentes seleccionados entre nivolumab, pembrolizumab, PDR001, MEDI-0680, cemiplimab, JS001, BGB-A317, INCSHR1210, TSR-042, GLS-010, AM-0001, STI-1110, AGEN2034, MGD013, IBI308, BMS-936559, atezolizumab, durvalumab, avelumab, STI-1014, CX-072, LY3300054, CK-301, urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, bavituximab, CC-90002, bevacizumab, MNRP1685A, ipilimumab, MK-1308, AGEN-1884 y tremelimumab.
- 55 18. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la terapia adicional contra el cáncer comprende uno o más agentes seleccionados entre nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab.