

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 510**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2018** **E 20169634 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2024** **EP 3753938**

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

30 Prioridad:

**17.02.2017 US 201762460677 P**

**27.04.2017 US 201762490881 P**

**18.10.2017 US 201762573991 P**

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

**13.09.2024**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 978 510 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Imidazo-quinolinas sustituidas como moduladores de NLRP3

5 **Campo técnico**

La presente divulgación presenta entidades químicas (por ejemplo, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o hidrato, y/o cocrystal, y/o combinación de fármacos del compuesto) que pueden modular (por ejemplo, agonizar o agonizar parcialmente) NLRP3 y tales compuestos para su uso en métodos, por ejemplo, para tratar una

10 afección, enfermedad o trastorno en donde un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión y/o estado refractario al tratamiento de la afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cánceres con baja infiltración de linfocitos T) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). Esta divulgación también presenta composiciones.

15 **Antecedentes**

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

20 Los NLRP representan una subfamilia de NLR que incluyen un dominio de pirina y están constituidos por proteínas, tales como NLRP1, NLRP3, NLRP4, NLRP6, NLRP7 y NLRP12. Se cree que los NLRP están implicados en la formación de complejos multiproteicos denominados inflammasomas (véase, por ejemplo, Chaput, C. et al., "NOD-like receptors in lung diseases," *Frontiers in Immunology*, 4: artículo 393, (2013)). Estos complejos normalmente incluyen una o dos proteínas NLR, la molécula adaptadora de tipo proteína de mota asociada a la apoptosis que contiene un

25 dominio CARD (ASC) y pro-caspasa-1 F (véase, por ejemplo, Bauemfeind, F and Homung, V. "Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome," *EMBO Molecular Medicine*, 5(6): 814-826, (2013)).

30 Uno de dichos inflammasomas está formado por el armazón de NLRP3, el adaptador ASC y pro-caspasa-1 (véase, por ejemplo, Hirota, J. A., et al., "The airway epithelium nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3 inflammasome is activated by urban particulate matter," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(4):1116.e6-1125.e6, (2012)), y se cree que su expresión es inducida por citocinas inflamatorias y agonistas de TLR en células mieloides y células epiteliales bronquiales humanas (Id.). Se cree que el inflammasoma NLRP3 participa en la conversión dependiente de caspasa-1 de pro-IL-1  $\beta$  y pro-IL-18 a IL-1 $\beta$  e IL-18. Además, IL-1 $\beta$  e IL-18 tienen potencial en el

35 tratamiento de varios tipos de cáncer (véase, por ejemplo, Chen, L-C. et al., *EMBO Mol Med.*, 4(12): 1276-1293 (2012) and Tse, B. W-C. et al., *PLoS One*, 6(9):e24241 (2011)). Se ha demostrado que la IL-18 anula la resistencia a los inhibidores del punto de control en modelos de tumor animal de cáncer de colon (véase, Ma, Z. et al., *Clin. Cancer Res.* Enero 11. (2016) DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1655).

40 **Sumario**

Las referencias a los métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta memoria descriptiva deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para

45 diagnóstico).

La presente divulgación presenta entidades químicas (por ejemplo, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o hidrato, y/o cocrystal, y/o combinación de fármacos del compuesto) que pueden modular (por ejemplo, agonizar o agonizar parcialmente) NLRP3 y tales compuestos para su uso en métodos, por ejemplo, para tratar una

50 afección, enfermedad o trastorno en donde un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión y/o estado refractario al tratamiento de la afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cánceres con baja infiltración de linfocitos T) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). Esta divulgación también presenta composiciones.

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

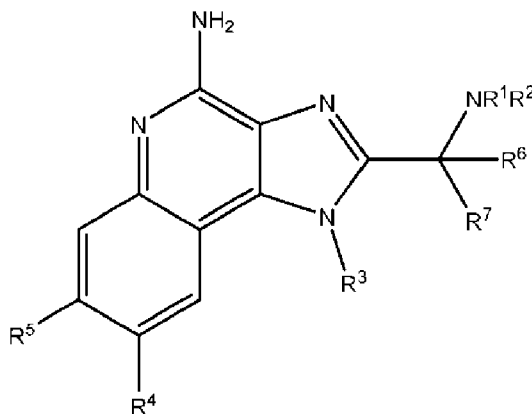
60 Ciertos compuestos descritos en el presente documento que agonizan NLRP3 en un grado menor que un agonista completo de NLRP3 pueden funcionar en ensayos como antagonistas además de como agonistas. Estos compuestos antagonizan la activación de NLRP3 mediante un agonista completo de NLRP3 porque evitan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

65 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.

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 "máximo". Un agonista parcial, cuando se une al receptor, da una respuesta que es menor que la inducida por un agonista completo (por ejemplo, un agonista endógeno). Por lo tanto, la Ra/Ri para un agonista parcial es menor que para un agonista completo. Sin embargo, la potencia de un agonista parcial puede ser mayor o menor que la del agonista completo.

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



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser como se definen en cualquier otra parte del presente documento.

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

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

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

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

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

Se presentan compuestos de la invención que pueden usarse en métodos de tratamiento que incluyen administrar a un sujeto que tiene una enfermedad en donde un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la enfermedad una cantidad eficaz de una entidad química descrita en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descrito

genérica o específicamente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que contienen el mismo).

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

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

La entidad química se puede administrar en combinación con una o más terapias adicionales contra el cáncer (por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia con toxinas, inmunoterapia, crioterapia o terapia génica, o una combinación de las mismas; por ejemplo, terapias contra el cáncer que incluyen administrar una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más) agentes anticancerosos adicionales. Los ejemplos no limitantes de agentes anticancerosos adicionales (agentes quimioterapéuticos) se seleccionan de un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida y/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/o tenipósido); un antibiótico citotóxico (por ejemplo, actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina y/o mitomicina); una hormona (por ejemplo, un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante; por ejemplo, leuprolidina, goserelina, triptorelina, histrelin, bicalutamida, flutamida y/o nilutamida); un anticuerpo (por ejemplo, abciximab, adalimumab, alemtuzumab, atlizumab, basiliximab, belimumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, canakinumab, cetuximab, certolizumab pegol, daclizumab, denosumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, golimumab, 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 antihelmíntico; un inhibidor del punto de control del sistema inmunitario cuyo objetivo es un receptor del punto de control inmunitario seleccionado de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, inmunoglobulina de linfocitos T y mucina 3 (TIM3 o HAVCR2), galectin 9 - TIM3, fosfatidilserina - TIM3, proteína 3 del gen de activación de linfocitos (LAG3), ligando de MHC de clase II - LAG3, ligando 4-1BB-4-1BB, un ligando de OX40-OX40, GITR, ligando de GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, ligando de 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, ILTs y LIR, NKG2D y NKG2A, MICA y MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, Fosfatidilserina, TIM3, fosfatidilserina - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, neuropilina, CD160, CD30 y CD155 (por ejemplo, CTLA-4 o PD1 o PD-L1) y otros agentes inmunomoduladores, tales como interleucina-2 (IL-2), indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), IL-10, factor  $\beta$  transformante de crecimiento (TGF $\beta$ ), CD39, CD73 Adenosina-CD39-CD73 y CXCR4-CXCL12.

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

Los ejemplos no limitantes de cáncer incluyen leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer del apéndice, tumor teratoideo/rabdideo, carcinoma basocelular, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumores bronquiales, tumor carcinoide, tumor cardíaco, cáncer de cuello uterino, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer del conducto biliar, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesonuroblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer de hipofaringe, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia mielógena crónica, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer faríngeo, cáncer de próstata, cáncer 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 vaginal y cáncer vulvar.

El mamífero puede haber sido identificado como que tiene un cáncer o una enfermedad infecciosa. Las enfermedades infecciosas representativas incluyen, sin limitación, infección por *Acinobacter*, actinomicosis, enfermedad del sueño africana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, amibiasis, anaplasmosis, ántrax, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por astrovirus, babesiosis, infección por *Bacillus cereus*, neumonía bacteriana, vaginosis bacteriana, infección por *Bacteroides*, balantidiasis, infección por *Baylisascaris*, infección por el virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, blastomicosis, fiebre

hemorrágica boliviana, botulismo, fiebre hemorrágica brasileña, brucelosis, peste bubónica, infección por *Burkholderi*, úlcera de Buruli, infección por *Calicivirus*, campobacteriosis, candidiasis, 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 por garrapatas de Colorado, resfriado común, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, criptococosis, criptosporidiosis, larva migrans cutánea, ciclosporiasis, cisticercosis, infección por citomegalovirus, dengue, infección por *Desmodermus*, deintamoebiasis, difteria, difilobotriasis, dracunculiasis, fiebre hemorrágica del Ébola, equinococosis, erliquiosis, enterobiasis, infección por *Enterococcus*, infección por *Enterovirus*, tifus epidémico, infección por eritema, exantema súbito, fasciolopsiasis, fasciolosis, insomnio familiar fatal, filariasis, intoxicación alimentaria por *Clostridium myonecrosis*, infección con amebas de vida libre, infección por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa, geotricosis, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, giardiasis, muermo, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal, infección por estreptococos del Grupo A, infección por estreptococos del Grupo B, infección por *Haemophilus influenzae*, síndrome pie-mano-boca, síndrome pulmonar por hantavirus, enfermedad por el virus Heartland, infección por *Helicobacter pylori*, síndrome urémico hemolítico, fiebre hemorrágica con síndrome renal, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, hepatitis E, herpes simple, histoplasmosis, infección por anquilostoma, infección por bocavirus humano, erliquiosis humana por *Ehrlichia ewingii*, anaplasmosis granulocítica humana, infección por metapneumovirus humano, erliquiosis monocítica humana, la infección por el virus del papiloma humano, infección por virus paragripal humano, himenolepiasis, mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr, gripe, isosporiasis, enfermedad de Kawasaki, queratitis, infección por *Kingella kingae*, kuru, fiebre de Lassa, enfermedad del legionario, fiebre de Pontiac, 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 mono, paperas, tifus murino, neumonía por micoplasma, micetoma, miasis, conjuntivitis neonatal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante, nocardiosis, oncocercosis, paracoccidioidomycosis, paragonimiasis, pasteurellosis, pediculosis de la cabeza, pediculosis del cuerpo, pediculosis del pubis, enfermedad inflamatoria pélvica, tos ferina, peste, neumonía, poliomieltis, infección por *Prevotella*, meningoencefalitis amebiana primaria, leucoencefalopatía multifocal progresiva, psitacosis, fiebre Q, rabia, fiebre recurrente, infección por el virus sincitial respiratorio, rinosporidiosis, infección por rinovirus, infección por rickettsia, rickettsiosis pustulosa, fiebre del Valle del Rift, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, infección por rotavirus, rubéola, salmonelosis, síndrome respiratorio agudo grave, sarna, esquistosomiasis, septicemia, shigelosis, culebrilla, viruela, esporotricosis, intoxicación alimentaria por estafilococos, infección por estafilococos, infección por estafilococos, estrongiloidiasis, panencefalitis esclerosante subaguda, sífilis, teniasis, tétanos, tiña de la barba, tiña de la cabeza, tiña del cuerpo, tiña crural, tiña de las manos, tiña negra, tiña de los pies, tiña ungueal, tiña versicolor, toxocariasis, tracoma, toxoplasmosis, triquinosis, tricomoniasis, tricuriasis, tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea, infección por *Ureaplasma urealyticum*, fiebre del valle, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía vírica, fiebre del Nilo occidental, piedra blanca, infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla y cigomicosis.

La entidad química puede administrarse por vía intratumoral.

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

Los métodos pueden incluir además la identificación del sujeto.

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

#### Definiciones adicionales

Para facilitar la comprensión de la divulgación expuesta 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 indique lo contrario, 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.

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 homólogas y/u ortólogas de NLRP3, isoformas, precursores, mutantes, variantes, derivados, variantes de corte y empalme, alelos, diferentes especies y fragmentos activos de los mismos.

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 sobre la salud general del sujeto que se está tratando.

"API" se refiere a un principio farmacéutico activo.

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

El término "excipiente" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, portador, disolvente o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de 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 o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, UK (2012); *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6ª ed.; Rowe et al., Ed.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: (2009); *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª ed.; Ash y Ash Ed.; 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 determinados 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 dicitclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares o mediante otros métodos previamente determinados. La sal farmacológicamente aceptable no está específicamente limitada en la medida en que pueda usarse en medicamentos. Los ejemplos de una sal que los compuestos descritos en este documento forman con una base incluyen los siguientes: sales de los mismos con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales de los mismos con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales de los mismos con aminoácidos básicos, tales como lisina y ornitina; y sal de amonio. Las sales pueden ser sales de adición de ácidos, que se ejemplifican específicamente mediante sales de adición de ácido con lo siguiente: ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico; aminoácidos ácidos, tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en el presente documento con otros componentes químicos (denominados colectivamente en el presente documento como "excipientes"), tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen en la técnica múltiples técnicas de administración de un compuesto, que incluyen, pero sin limitación: 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 abrogar un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados al trastorno, enfermedad o afección; o ralentizar la progresión, propagación o empeoramiento de una enfermedad, trastorno o afección o de uno o más de sus síntomas. El "tratamiento del cáncer", se refiere a uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibición, hasta cierto punto, del crecimiento tumoral, incluyendo, (i) ralentización y (ii) detención completa del crecimiento; (2) reducción del número de células tumorales; (3) mantenimiento del tamaño del tumor; (4) reducción del tamaño del tumor; (5) inhibición, incluyendo (i) reducción, ii) ralentización o (iii) prevención completa, de la infiltración de células tumorales en órganos periféricos; (6) inhibición, incluyendo (i) reducción, ii)

ralentización o (iii) prevención completa, de la metástasis; (7) mejora de la respuesta inmunitaria antitumoral, lo que puede dar como resultado (i) mantenimiento del tamaño del tumor, (ii) reducción del tamaño del tumor, (iii) ralentización del crecimiento de un tumor, (iv) reducción, ralentización o prevención de la invasión y/o (8) alivio, hasta cierto punto, de la gravedad o el número de uno o más síntomas asociados con el trastorno.

5

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, C<sub>1-10</sub> indica que el grupo puede tener de 1 a 10 (inclusive) átomos de carbono en él. Ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo.

10

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.

15

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo (por ejemplo, -OCH<sub>3</sub>).

El término "alquilenio" se refiere a un alquilo divalente, ramificado o no ramificado (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-).

20

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, C<sub>2-6</sub> indica que el grupo puede tener de 2 a 6 (inclusive) átomos de carbono en él.

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, C<sub>2-6</sub> indica que el grupo puede tener de 2 a 6 (inclusive) átomos de carbono en él.

25

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

30

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, 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.

35

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), donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente, y donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y donde al menos uno de los anillos condensados que comprenden un radical bicíclico o tricíclico es aromático (pero no tiene que ser un anillo que contiene un heteroátomo, por ejemplo tetrahidroisoquinolinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo también incluyen piridilo, furilo o furanilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo o tienilo, quinolinilo, indolilo, tiazolilo y similares.

40

45

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

50

55

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

60

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.

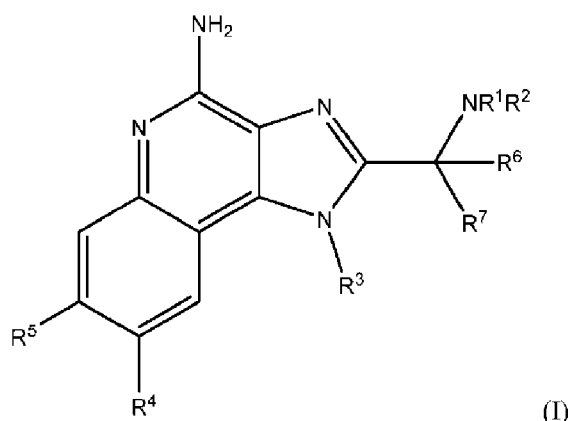
65

**Descripción detallada**

La presente divulgación presenta entidades químicas (por ejemplo, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o hidrato, y/o cocrystal, y/o combinación de fármacos del compuesto) que pueden modular (por ejemplo, agonizar o agonizar parcialmente) NLRP3 y compuestos para su uso en métodos, por ejemplo, para tratar una afección, enfermedad o trastorno en el cual un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmune innata (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado con una respuesta inmune insuficiente) que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la condición, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). Esta divulgación también presenta composiciones.

**Compuestos de Fórmula I**

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



(I)

en donde:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye:

- (a) 1-9 átomos de carbono de anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente, y
- (b) 0-3 heteroátomos en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>), cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S; y

con la condición de que al menos uno de los 3-10 átomos en el anillo sea -C(O)-; R<sup>3</sup> es:

- (i) H;
- (ii) alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir;
- (iii) X-R<sup>8</sup>, en donde X es un alquileo C<sub>1-6</sub> no ramificado, y R<sup>8</sup> es -OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, ciano o -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;
- (iv) (alquileo C<sub>1-3</sub>)-(arilo C<sub>6-10</sub>), en donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; o
- (v) (alquileo C<sub>1-3</sub>)-heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (i) hidrógeno;
- (ii) halo;
- (iii) ciano;
- (iv) -C(=O)OH;
- (v) -C(=O)OR<sup>a</sup>;
- (vi) -C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;
- (vii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;
- (viii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heterociclilo que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;



- (ix) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-(arilo C<sub>6-10</sub>) opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>g</sup>;
- (x) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>;
- 5 (xi) -Y-arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>g</sup>, en donde Y es O, N(R<sup>e</sup>) o S;
- (xii) -Y-heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>, en donde Y es O, N(R<sup>e</sup>) o S;
- (xiii) -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;
- 10 (xiv) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;
- (xv) haloalquilo C<sub>1-4</sub>;
- (xvi) alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- (xvii) haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;
- (xviii) -S(O)<sub>1-2</sub>(R<sup>b</sup>);
- 15 (xix) -S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;
- (xx) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heterocicloalqueno que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;
- 20 cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;
- R<sup>a</sup> es:
- 25 (i) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;
- (ii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;
- (iii) -(alquileo C<sub>1-3</sub>)-heterociclilo que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;
- 30 (iv) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-fenilo opcionalmente sustituido con 1-5 R<sup>g</sup> seleccionados independientemente; o
- (v) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup> seleccionados independientemente;
- 35 R<sup>b</sup> es: alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>, o heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>;
- 40 cada aparición de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>; o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo que incluye 3-8 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye: (a) 1-7 átomos de carbono de anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente; y (b) 0-3 heteroátomos en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>), que cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N(R<sup>e</sup>), O y S;
- 45 cada aparición de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, R<sup>a</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>(R<sup>b</sup>) y -C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo que incluye 3-8 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye: (a) 1-7 átomos de carbono de anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente; y (b) 0-3 heteroátomos en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>), que cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N(R<sup>e</sup>), O y S;
- 50 cada aparición de R<sup>e</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H; alquilo C<sub>1-4</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; fenilo; -C(=O)(alquilo C<sub>1-4</sub>); -C(=O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>); y -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>); en donde cada alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; cada cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente; y cada fenilo está opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>g</sup> seleccionados independientemente;
- 55 cada aparición de R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; haloalquilo C<sub>1-4</sub>; -OH; oxo; -F; -Cl; -N(R')(R''); -N(R')(C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>); alcoxi C<sub>1-4</sub>; haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; -C(=O)(alquilo C<sub>1-4</sub>); -C(=O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>); -C(=O)OH; -C(=O)N(R')(R''); -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>); ciano; heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>; y fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>g</sup>; y
- 60
- 65

en donde cada aparición de R' y R" se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada aparición de R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 5 (i) halo;  
 (ii) ciano;  
 (iii) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;  
 (iv) alqueno C<sub>2-6</sub>;  
 (v) alquino C<sub>2-6</sub>;  
 10 (vi) haloalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 (vii) alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 (viii) haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 (ix) -(alqueno C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-4 alquilo C<sub>1-4</sub> seleccionados independientemente;  
 15 (x) -(alqueno C<sub>0-3</sub>)-heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-4 alquilo C<sub>1-4</sub> seleccionados independientemente;  
 (xi) -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>);  
 (xii) -NO<sub>2</sub>;  
 20 (xiii) -OH;  
 (xiv) -N(R')(R");  
 (xv) -N(R')(C(=O)alquilo C<sub>1-3</sub>);  
 (xvi) -C(=O)(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 (xvii) -C(=O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 25 (xviii) -C(=O)OH; y  
 (xix) -C(=O)N(R')(R");

en donde cada aparición de R' y R" se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

- 30 cada aparición de R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -OH, -OBn, -F, -N(R')(R"), -N(R')(C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(R')(C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>), alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, -C(=O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(=O)OH, -C(=O)N(R')(R"), -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>) y ciano; en donde cada aparición de R' y R" se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y  
 35 con la condición de que cuando R<sup>8</sup> es NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman heterociclilo que incluye 3-10 átomos en el anillo, entonces ninguno de los átomos en el anillo del heterociclilo formado a partir de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea S;  
 con la condición de que cuando R<sup>8</sup> es NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman heterociclilo, entonces el heterociclilo formado a partir de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no incluya 5 átomos en el anillo.

- 40 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es H.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir (por ejemplo, CH<sub>3</sub>).

En algunas realizaciones, uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es distinto de hidrógeno.

- 45 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> incluyen además cicloalqueno C<sub>5-7</sub> y/o azido.

En algunas realizaciones, se proporciona que R<sup>3</sup> es hidrógeno y/o uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es distinto de hidrógeno.

- 50 En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es H.

En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es -OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y ciano.

#### Variables R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>

- 55 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado (por ejemplo, 1 doble enlace o 2 dobles enlaces) que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye:

- 60 (a) 1-9 átomos de carbono de anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente, y  
 (b) 0-3 heteroátomos en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>), cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S; y

con la condición de que al menos uno de los 3-10 átomos en el anillo sea -C(O)-.

- 65 En algunas realizaciones:

$R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye:

- 5 (a) 1-9 átomos de carbono de anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2  $R^f$  seleccionados independientemente, y  
 (b) 0-3 heteroátomos en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a  $R^1$  y  $R^2$ ), cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N( $R^e$ ), O y S; y

10 con la condición de que al menos uno de los 3-10 átomos en el anillo sea -C(O)-.

En algunas realizaciones:

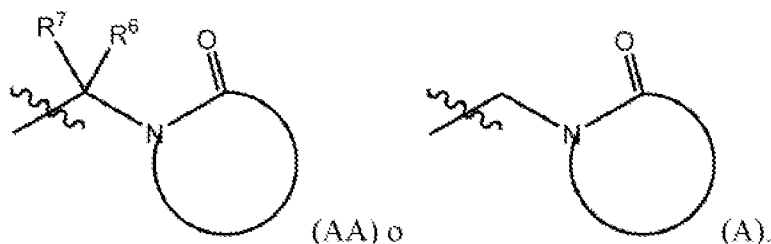
15  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman a anillo saturado o insaturado (por ejemplo, saturado) que incluye 4-7 (por ejemplo, 5-6) átomos en el anillo, en donde el anillo incluye:

- (a) 1-6 (por ejemplo, 1-5) átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2  $R^f$  seleccionados independientemente, y  
 20 (b) 0-2 heteroátomos en el anillo, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N( $R^e$ ), O y S; y

con la condición de que un átomo del anillo sea -C(O)-.

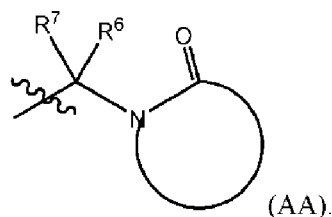
En algunas realizaciones, -C( $R^6$ )( $R^7$ )-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la fórmula (I) tiene la siguiente fórmula:

25



En determinadas realizaciones, -C( $R^6$ )( $R^7$ )-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la fórmula (I) tiene la siguiente fórmula:

30

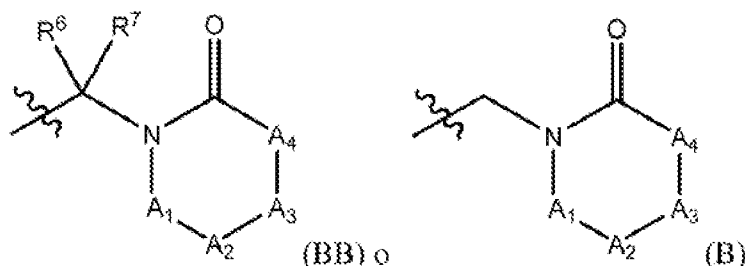


En algunas realizaciones, cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir; o  $R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-4  $R^f$  seleccionados independientemente.

35

En determinadas realizaciones, cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  es H.

En determinadas realizaciones, -C( $R^6$ )( $R^7$ )-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la fórmula (I) tiene la siguiente fórmula:



en donde:

$A_1$  es un enlace,  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$  o  $C(R^f)_2$ ;

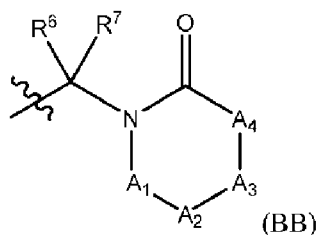
$A_2$  es  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$  o  $C(R^f)_2$ ;

5  $A_3$  es  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$  o  $C(R^f)_2$ ; O o  $N(R^e)$ ;

$A_4$  es  $CH_2$ ,  $CHR^f$  o  $C(R^f)_2$ ; O o  $N(R^e)$ ; con la condición de que los dos  $A_3$  y  $A_4$  no puedan ser  $N(R^e)$ , O o una combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones,  $-C(R^6)(R^7)-NR^1R^2$  en la fórmula (I) tiene la siguiente fórmula:

10



en donde:

15  $A_1$  es un enlace,  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$  o  $C(R^f)_2$ ;

$A_2$  es  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$  o  $C(R^f)_2$ ;

$A_3$  es  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$  o  $C(R^f)_2$ ; o  $N(R^e)$ ;

$A_4$  es  $CH_2$ ,  $CHR^f$  o  $C(R^f)_2$ ; o  $N(R^e)$ ; con la condición de que los dos  $A_3$  y  $A_4$  no puedan ser  $N(R^e)$ .

20 En algunas realizaciones, cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo  $C_{1-2}$  sin sustituir; o  $R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_5$ , opcionalmente sustituido con 1-4  $R^f$  seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  es H.

25

En algunas realizaciones,  $A_1$  puede ser un enlace (es decir, formar un anillo de 5 miembros).

En algunas de estas realizaciones, cada uno de  $A_2$  y  $A_4$  se puede seleccionar independientemente entre  $CH_2$ ,  $CHR^f$  y  $C(R^f)_2$ . Por ejemplo, cada uno de  $A_2$  y  $A_4$  puede ser  $CH_2$ . En algunas de estas realizaciones,  $A_3$  es  $CH_2$  o  $CHR^f$ .

30

En otras de estas realizaciones, uno de  $A_2$  y  $A_4$  (por ejemplo,  $A_2$ ) puede ser  $C(O)$ , y el otro de  $A_2$  y  $A_4$  (por ejemplo,  $A_4$ ) puede seleccionarse independientemente entre  $CH_2$ ,  $CHR^f$  y  $C(R^f)_2$ . Por ejemplo,  $A_2$  puede ser  $C(O)$  y  $A_4$  puede ser  $CH_2$ . En algunas de estas realizaciones,  $A_3$  es  $CH_2$  o  $CHR^f$ .

35 En algunas otras de estas realizaciones,  $A_4$  puede ser O o  $N(R^e)$ ; y cada uno de  $A_2$  y  $A_3$  puede seleccionarse independientemente entre  $CH_2$ ,  $CHR^f$  y  $C(R^f)_2$  (por ejemplo, uno de  $A_2$  y  $A_3$  es  $CH_2$ , y el otro es  $CHR^f$  o  $C(R^f)_2$ ).

En algunas realizaciones,  $A_1$  es  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$  o  $C(R^f)_2$  (es decir, formar un anillo de 6 miembros). En algunas de estas realizaciones,  $A_2$  y  $A_4$  pueden seleccionarse independientemente entre  $CH_2$ ,  $CHR^f$  y  $C(R^f)_2$ .

40

En algunas de estas realizaciones,  $A_3$  es  $CH_2$  o  $CHR^f$ ; o  $A_3$  es O o  $N(R^e)$ .

En algunas de las realizaciones anteriores,  $R^f$  es , -OH, alcoxi  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , - heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N,  $N(R^e)$ , O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3  $R^g$ ; y fenilo opcionalmente sustituido con 1-4  $R^g$ .

45

En algunas realizaciones de (2), cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  es H.

50 Variable  $R^3$

En algunas realizaciones,  $R^3$  es H.

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

55

En algunas realizaciones,  $R^3$  es  $X-R^8$ , en donde X es un alquileo  $C_{1-6}$  no ramificado, y  $R^8$  es -OH, alcoxi  $C_{1-4}$ , - haloalcoxi  $C_{1-4}$ ,  $CO_2R^a$ ,  $-CONR^cR^d$ , ciano o  $-NR^cR^d$ . En determinadas realizaciones,  $R^8$  es -OH, alcoxi  $C_{1-4}$ , -haloalcoxi  $C_{1-4}$ ,  $CO_2R^a$ ,  $-CONR^cR^d$  y ciano.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es -(alquileo C<sub>1-3</sub>)-(arilo C<sub>6-10</sub>), en donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es -(alquileo C<sub>1-3</sub>)heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

#### Variables R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno.

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

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (i) hidrógeno;
- (ii) halo;
- (iii) ciano;
- (iv) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;
- (v) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heterociclilo que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;
- (vi) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>g</sup>;
- (vii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>; y
- (viii) haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

En algunas realizaciones, uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> (por ejemplo, R<sup>5</sup>) es:

- (ii) halo;
- (iii) ciano;
- (iv) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;
- (v) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heterociclilo que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;
- (vi) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>g</sup>;
- (vii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>; y
- (viii) haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

y el otro (por ejemplo, R<sup>4</sup>) es H.

En algunas realizaciones, uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> (por ejemplo, R<sup>5</sup>) es -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>; y el otro (por ejemplo, R<sup>4</sup>) es H.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Combinaciones no limitantes

[3] En algunas realizaciones:

55  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye:

- 60 (a) 1-9 átomos de carbono de anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2  $R^f$  seleccionados independientemente, y  
(b) 0-3 heteroátomos en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a  $R^1$  y  $R^2$ ), cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N,  $N(R^e)$ , O y S; y

con la condición de que un átomo del anillo sea -C(O)-;  
 $R^3$  es:

65 (i) H; o

(ii) alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir; y

uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> (por ejemplo, R<sup>5</sup>) es:

- 5 (iii) halo;  
 (iv) ciano;  
 (v) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;  
 10 (vi) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heterociclilo que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;  
 (vii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>g</sup>;  
 (viii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>; y  
 15 (ix) haloalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 y el otro (por ejemplo, R<sup>4</sup>) es H.

20 Las realizaciones de la combinación [3] pueden incluir una cualquiera o más de las características descritas en las descripciones detalladas y/o en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la fórmula (I) tiene la fórmula (A) o (B) como se define en cualquier parte en el presente documento.

25 En algunas realizaciones, en donde R<sup>3</sup> es H; o R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir (por ejemplo, CH<sub>3</sub>).

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

30 En algunos aspectos, R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir o X-R<sup>8</sup>, en donde X es un alquileo C<sub>2-6</sub> no ramificado, y R<sup>8</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> o -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. En otros aspectos, R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir o X-R<sup>8</sup>, en donde X es un alquileo C<sub>2-4</sub> no ramificado, y R<sup>8</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> o -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. En otros aspectos, R<sup>3</sup> es H, CH<sub>3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(=O)OCH<sub>3</sub>. En otros aspectos, R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir. En otros aspectos, En otros aspectos, R<sup>3</sup> es H o CH<sub>3</sub>. En otros aspectos, En otros aspectos, R<sup>3</sup> es H. En otros aspectos, R<sup>3</sup> es CH<sub>3</sub>.

35 En algunos aspectos, R<sup>4</sup> es H o halo. En otros aspectos, R<sup>4</sup> es H.

40 En algunos aspectos, R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre: (i) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente; (ii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1 a 3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre: N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R<sup>f</sup>; (iii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido con 1 a 4 R<sup>g</sup>; (iv) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1 a 4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup>; (v) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; y (vi) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilenilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup>.

50 En otros aspectos, R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre: (i) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente; (ii) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup>; (iii) heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1 a 3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup>; (iv) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; y (v) cicloalquilenilo C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup>.

55 En otros aspectos, R<sup>5</sup> es independientemente CH<sub>3</sub>, ciclopentilo, ciclopentenilo, fenilo, pirazol-1-ilo o pirazol-3-ilo. En otros aspectos, R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>. En otros aspectos, R<sup>5</sup> es ciclopentilo o ciclopentenilo. En otros aspectos, R<sup>5</sup> es ciclopentilo. En otros aspectos, R<sup>5</sup> es ciclopentenilo. En otros aspectos, R<sup>5</sup> es fenilo. En otros aspectos, R<sup>5</sup> es pirazolilo. En otros aspectos, R<sup>5</sup> es pirazol-1-ilo o pirazol-3-ilo. En otros aspectos, R<sup>5</sup> es pirazol-1-ilo. En otros aspectos, R<sup>5</sup> es pirazol-3-ilo.

60 En algunos aspectos, (i) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>h</sup>; (ii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup>; (iii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 R<sup>g</sup> seleccionados independientemente; o (iv) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1 a 4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup> seleccionados independientemente. En otros aspectos, R<sup>a</sup> es (i) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>h</sup>; (ii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup>. En otros aspectos, R<sup>a</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente

sustituido con OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo o heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1 a 4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre N, N(R<sup>e</sup>), O y S. En otros aspectos, R<sup>a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>h</sup>. En otros aspectos, R<sup>a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En otros aspectos, R<sup>a</sup> es -(alquilen C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup>. En otros aspectos, R<sup>a</sup> es -cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup>. En otros aspectos, R<sup>a</sup> es -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. En otros aspectos, R<sup>a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. En otros aspectos, R<sup>a</sup> es CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o ciclopropilo. En otros aspectos, R<sup>a</sup> es CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otros aspectos, R<sup>a</sup> es ciclopropilo.

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

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye:

- (a) de 3 a 5 átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente; y
- (b) de 0 a 1 heteroátomo en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>), que se selecciona independientemente entre: N, N(R<sup>e</sup>), O y S; y

con la condición de que uno de los 5 a 6 átomos en el anillo sea -C(O)-; R<sup>3</sup> es:

- (i) H;
- (ii) alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir;
- (iii) X-R<sup>8</sup>, en donde X es un alquilen C<sub>1-6</sub> no ramificado, y R<sup>8</sup> es -OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, ciano o -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;
- (iv) (alquilen C<sub>1-3</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), en donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; o
- (v) (alquilen C<sub>1-3</sub>)-heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre N, N(R<sup>e</sup>), O y S, y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre:

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

cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir; R<sup>a</sup> es:

- (i) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>h</sup>; o
- (ii) -(alquilen C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup>;

R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

cada aparición de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada aparición de R<sup>e</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada aparición de R<sup>f</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, F, Cl, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 R<sup>g</sup>;

cada aparición de R<sup>g</sup> es independientemente halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; y

cada aparición de R<sup>h</sup> es independientemente -OH, F, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> o ciano.

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



R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye:

- 5 (a) de 3 a 5 átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente, y  
(b) de 0 a 1 heteroátomo en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>), que se selecciona independientemente entre: N, N(R<sup>e</sup>), O y S; y

- 10 con la condición de que uno de los átomos en el anillo sea -C(O)-;  
R<sup>3</sup> es: H, alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir, X-R<sup>8</sup>, en donde X es un alquileo C<sub>1-6</sub> no ramificado, y R<sup>8</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> o -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;  
R<sup>4</sup> es independientemente H o halo;  
R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre:

- 15 (i) H;  
(ii) halo;  
(iii) cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;  
(iv) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup>; y  
(v) heteroarilo que incluye de 5 a 9 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1 a 3 átomos en el anillo se  
20 selecciona independientemente entre: N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup>;  
(vi) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; y  
(vii) cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup>.

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

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye:

- 30 (a) de 3 a 5 átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente, y  
(b) de 0 a 1 heteroátomo en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>), que se selecciona independientemente entre: N, N(R<sup>e</sup>) y O; y

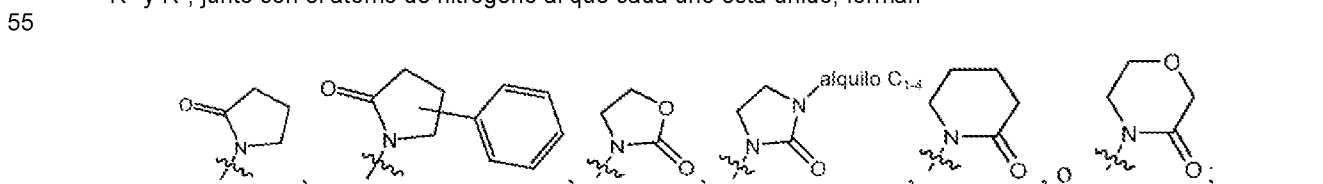
- 35 con la condición de que uno de los átomos en el anillo sea -C(O)-;  
R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-2</sub> o X-R<sup>8</sup>, en donde X es un alquileo C<sub>2-6</sub> no ramificado, y R<sup>8</sup> es CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
R<sup>4</sup> es H;  
R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre:

- 40 (i) halo;  
(ii) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;  
(iii) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup>;  
(iv) heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1 a 3 átomos en el anillo se  
45 selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup>;

cada aparición de R<sup>f</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, F, Cl, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano o fenilo.

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

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman



R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir o X-R<sup>8</sup>, en donde X es un alquileo C<sub>2-4</sub> no ramificado, y R<sup>8</sup> es CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
R<sup>4</sup> es H;

- 60 R<sup>5</sup> es independientemente Br, cicloalquilo C<sub>6-7</sub>, (fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> y CN) o (un heteroarilo seleccionado entre pirazolilo, tienilo y

piridilo, en donde cada uno de los heteroarilos está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo  $C_{1-2}$ , alcoxi  $C_{1-2}$  y CN);  
 $R^6$  es H o alquilo  $C_{1-2}$  sin sustituir; y  
 $R^7$  es H.

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

$R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman



$R^3$  es H;

$R^4$  es H;

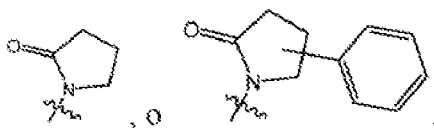
$R^5$  es independientemente Br, ciclohexilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, (fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre F, Cl,  $CH_3$ ,  $OCH_3$  y CN) o (pirid-3-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre F y Cl);

$R^6$  es H o  $CH_3$ ; y

$R^7$  es H.

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

$R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman



$R^3$  es independientemente H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  o  $CH_2CH_2OH$ ;

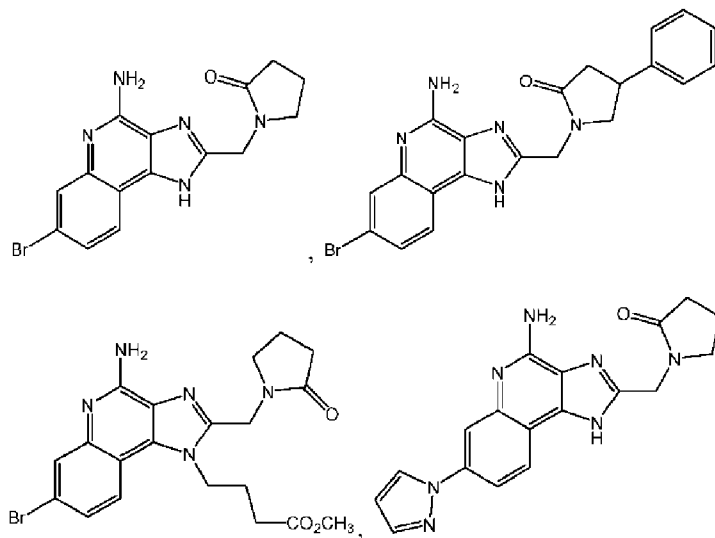
$R^4$  es H;

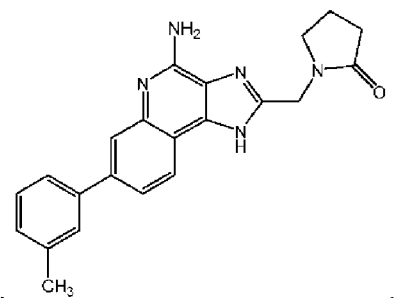
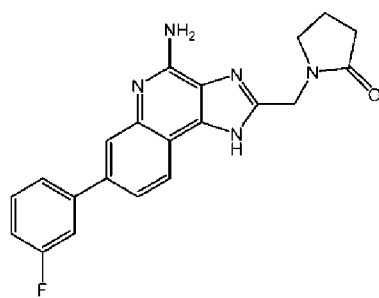
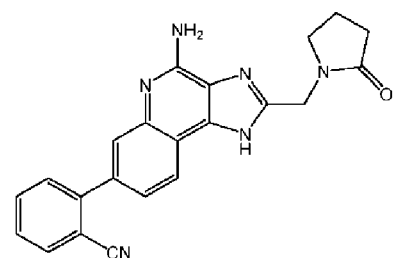
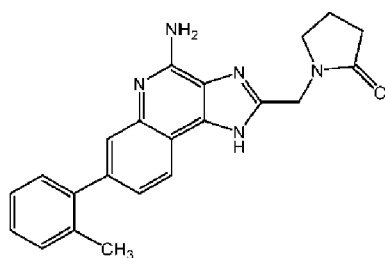
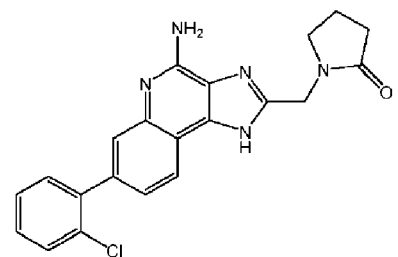
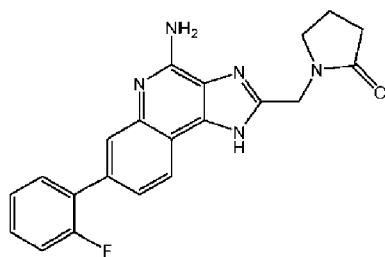
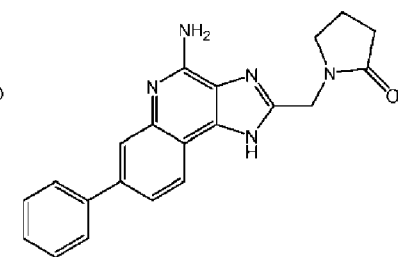
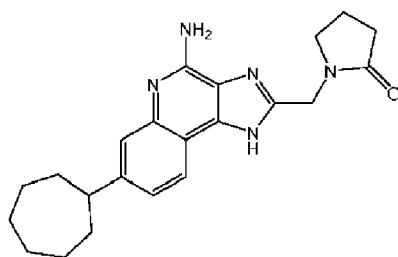
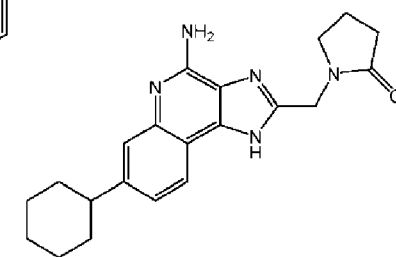
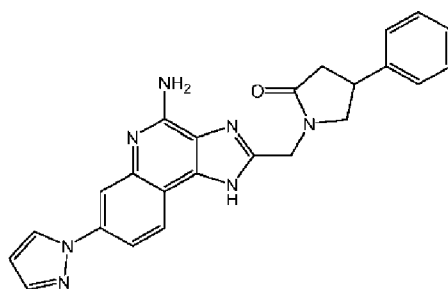
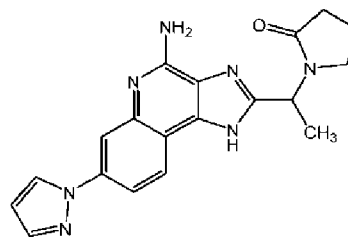
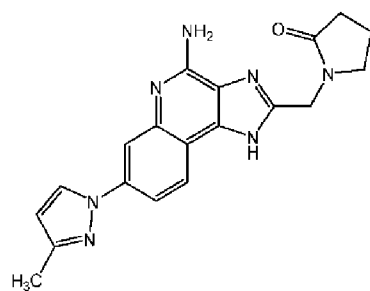
$R^5$  es independientemente ciclohexilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, (fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre F, Cl,  $CH_3$ ,  $OCH_3$  y CN) o (pirid-3-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre F y Cl);

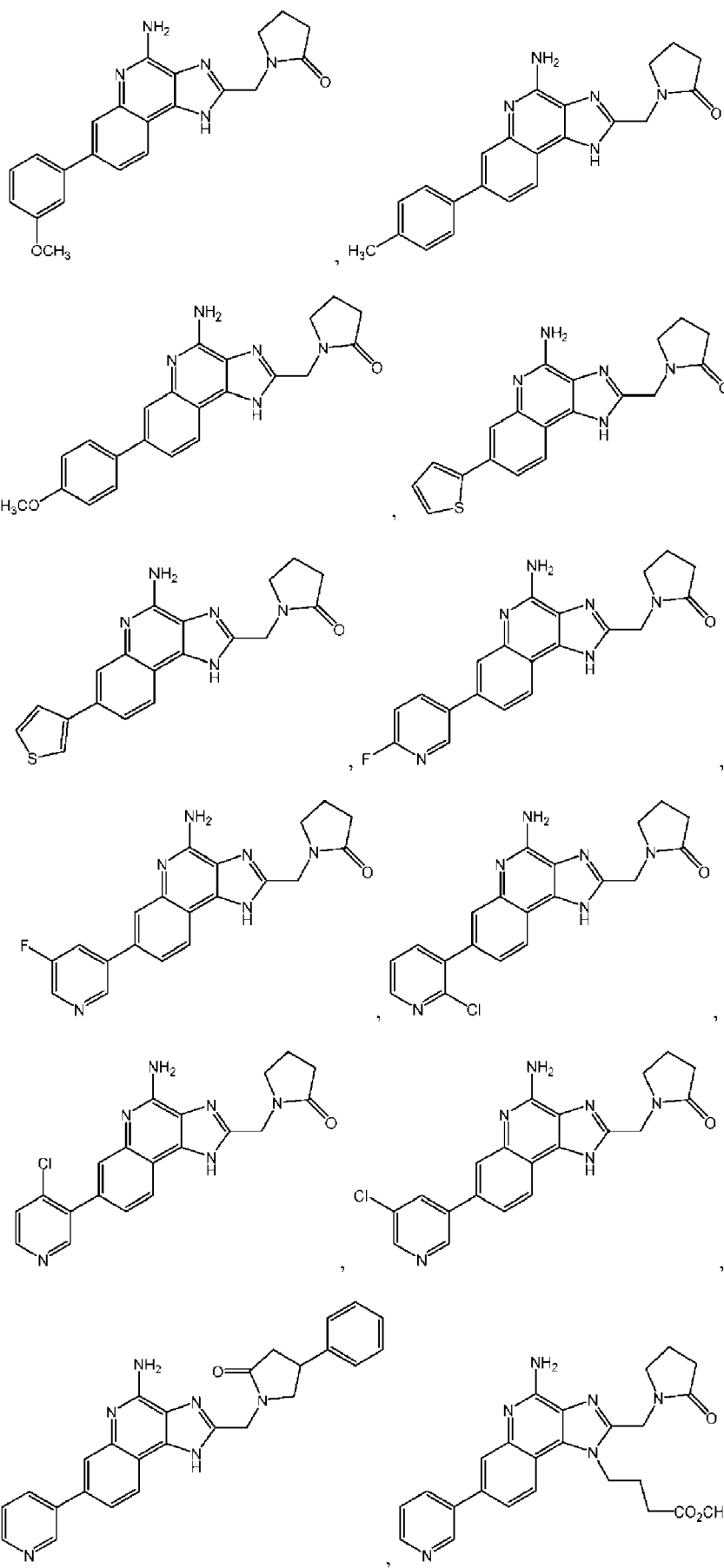
$R^6$  es H; y

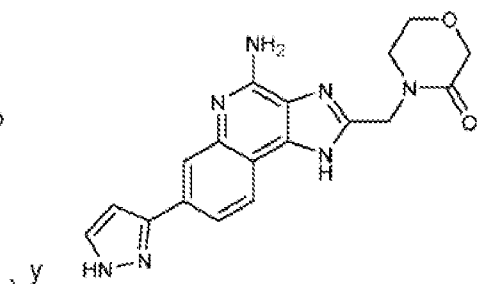
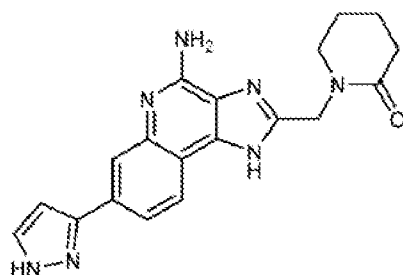
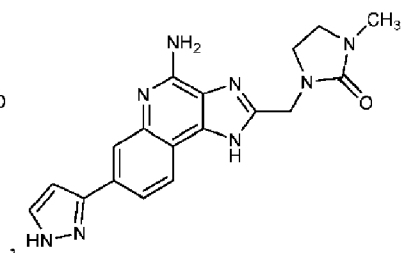
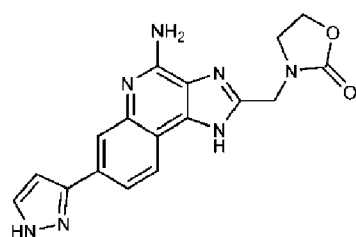
$R^7$  es H.

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





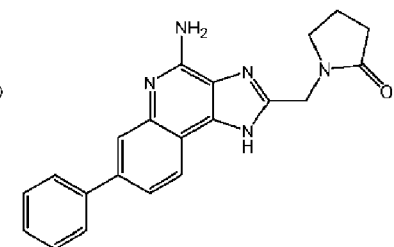
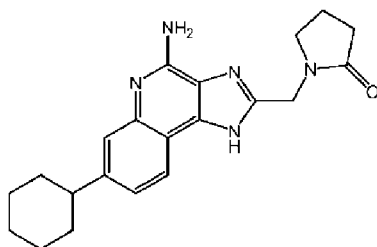
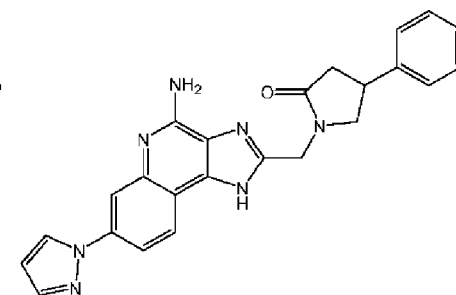
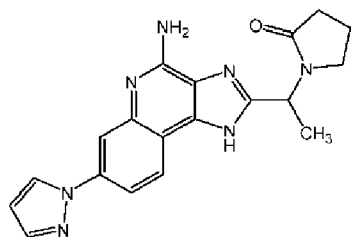
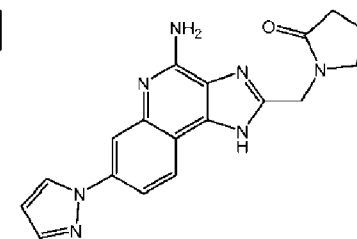
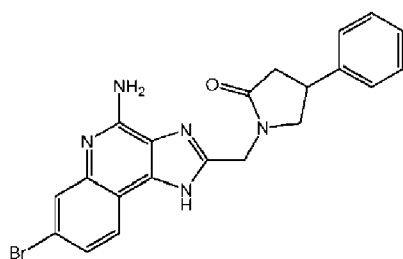


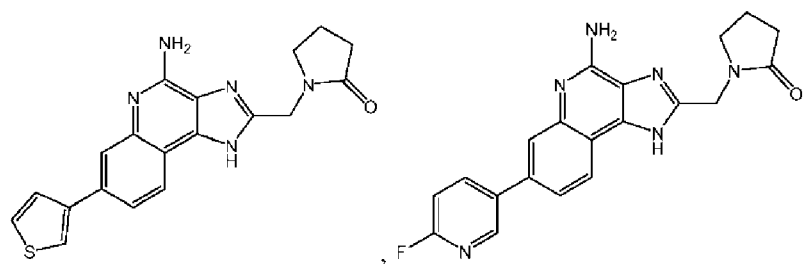
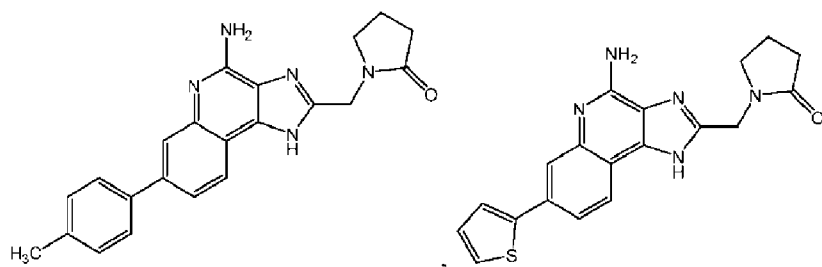
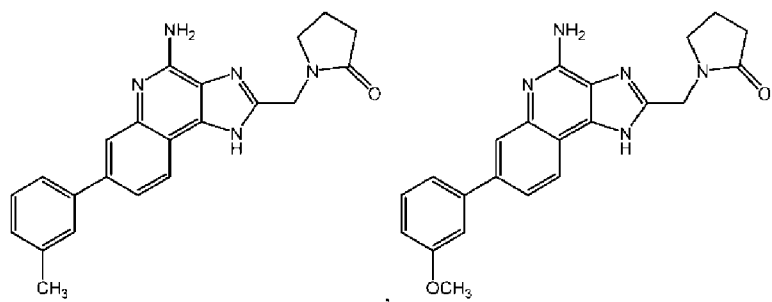
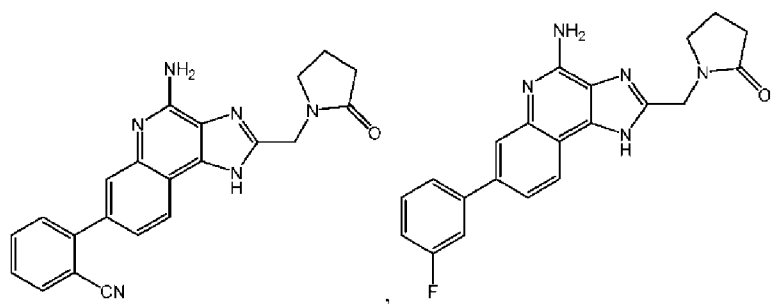
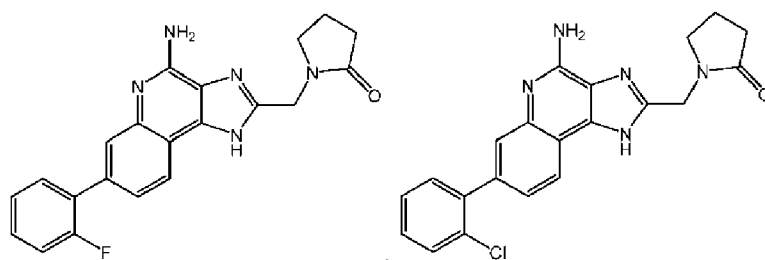


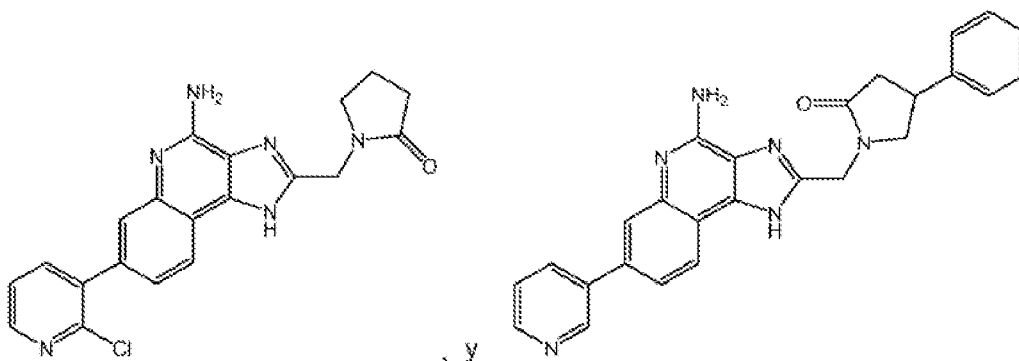
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

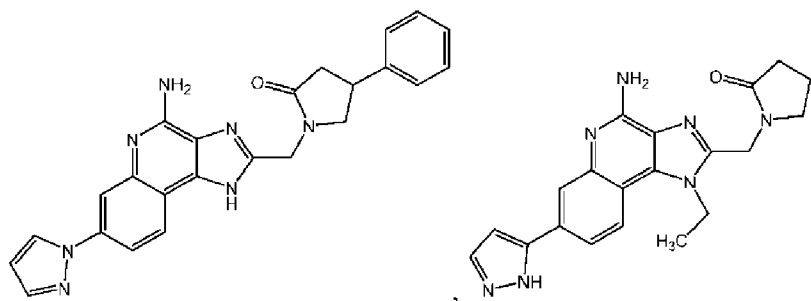






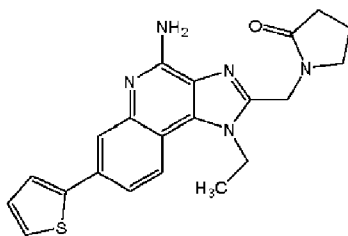
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



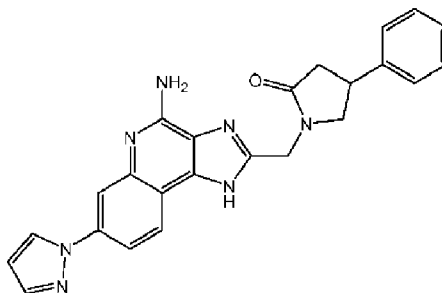
y

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

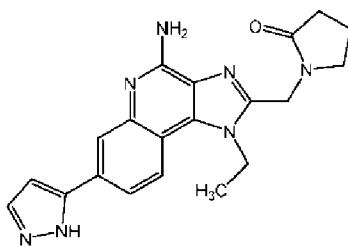
15 En otro aspecto, el compuesto de la invención se selecciona entre:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

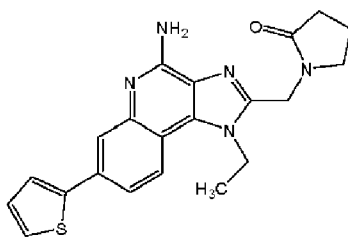
20

En otro aspecto, el compuesto de la invención es



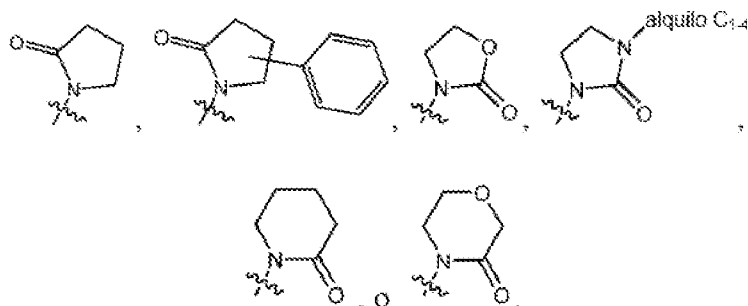
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otro aspecto, el compuesto de la invención es

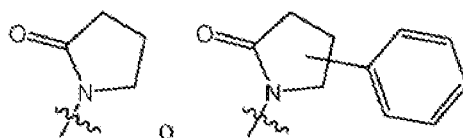


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunos aspectos,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye: (a) de 3 a 5 átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2  $R^f$  seleccionados independientemente, y (b) de 0 a 1 heteroátomo en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a  $R^1$  y  $R^2$ ), que se selecciona independientemente entre: N, N( $R^e$ ), O y S; y con la condición de que uno de los átomos en el anillo sea -C(O)-. En otros aspectos,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye: (a) de 3 a 5 átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2  $R^f$  seleccionados independientemente, y (b) de 0 a 1 heteroátomo en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a  $R^1$  y  $R^2$ ), que se selecciona independientemente entre: N, N( $R^e$ ), O y S; y con la condición de que uno de los átomos en el anillo sea -C(O)-. En otros aspectos,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye: (a) de 3 a 5 átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2  $R^f$  seleccionados independientemente, y (b) de 0 a 1 heteroátomo en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a  $R^1$  y  $R^2$ ), que se selecciona independientemente entre: N, N( $R^e$ ) y O; y con la condición de que uno de los átomos en el anillo sea -C(O)-. En otros aspectos,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman



En otros aspectos,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman



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

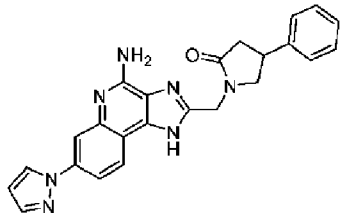
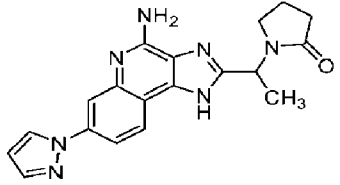


En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista de subconjuntos de compuestos o un único compuesto entre los ejemplos ilustrados dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores.

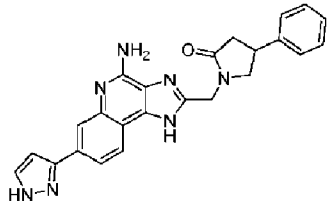
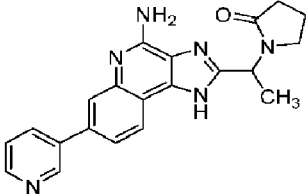
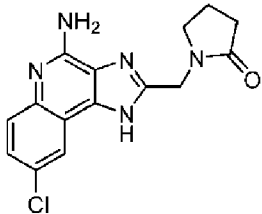
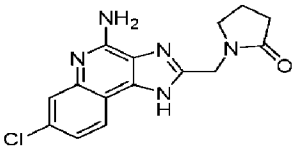
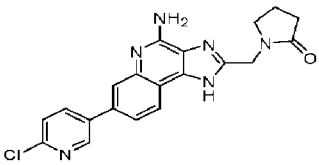
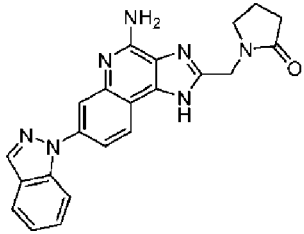
5 El experto en la materia reconocerá que algunas estructuras químicas descritas en el presente documento pueden representarse sobre el papel por una o más formas de resonancia; o puede existir en una o más de otras formas tautoméricas, incluso cuando cinéticamente, el experto reconoce que dichas formas tautoméricas representan únicamente una parte muy pequeña de una muestra de dicho compuesto o compuestos. Tales compuestos se  
10 contemplan claramente dentro del alcance de esta divulgación, aunque tales formas de resonancia o tautómeros no se representen explícitamente en el presente documento.

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

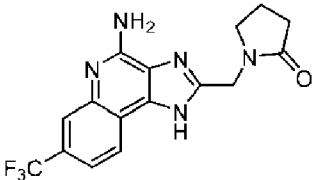
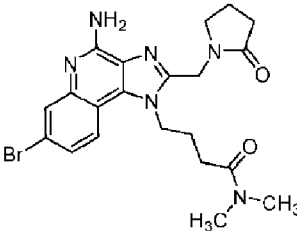
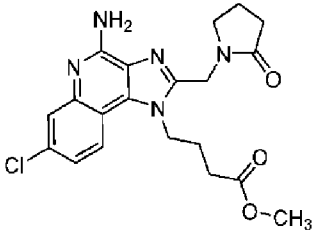
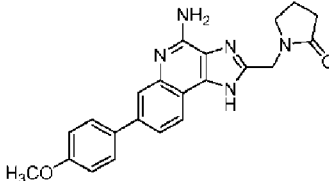
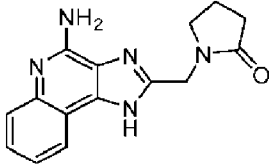
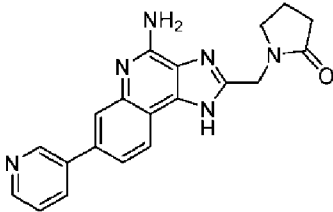
Tabla 1.

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 ( $\mu\text{M}$ )	CE <sub>50</sub> de TLR7 ( $\mu\text{M}$ )	CE <sub>50</sub> de TLR8 ( $\mu\text{M}$ )	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	103	0,52	D	D	424,3
	117	1,26	C	D	362,4

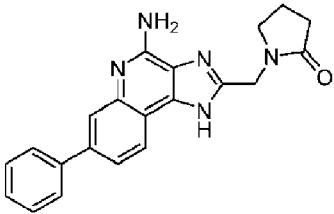
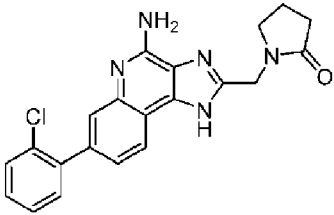
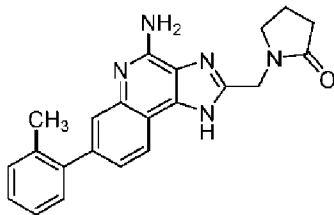
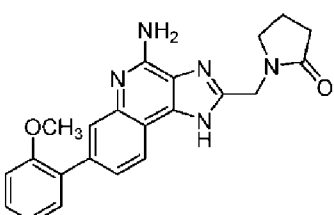
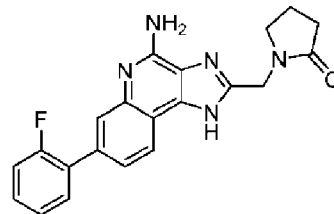
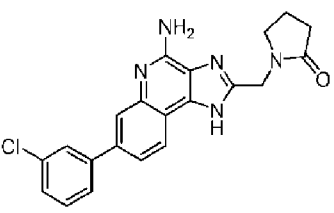
(cont.)

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	137	5,4			424,4
	138	6,7	C	D	373,2
	141	9,0	D	D	316,1
	143	9,4	C	D	316,1
	153	12,0	C	D	393,4
	157	23,4	C	C	398,2

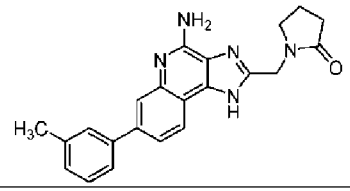
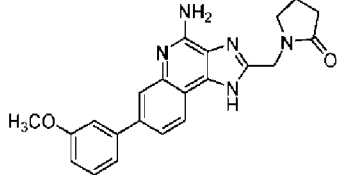
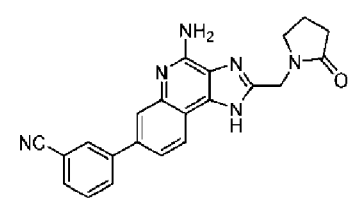
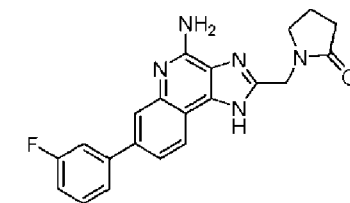
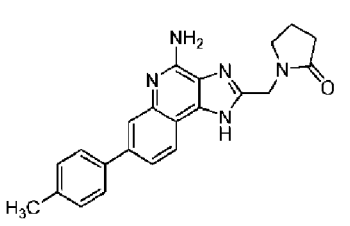
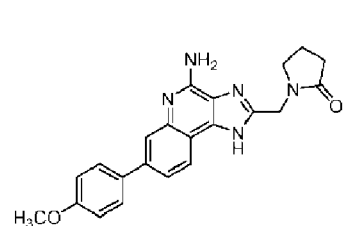
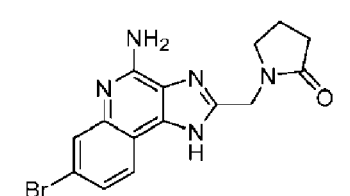
(cont.)

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	163	48,4	C	D	350,2
	215	18,2	D	D	473,1
	216	6,6	D	D	416,2
	230	4,5	D	D	388,2
	278	10,8	C	D	282,1
	279	7,5	D	D	359,1

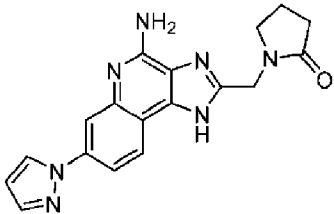
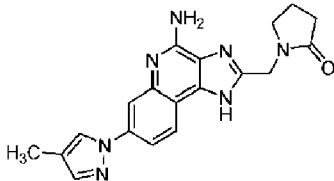
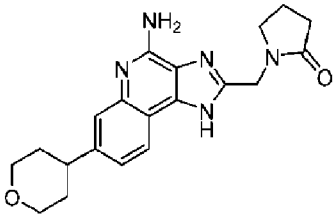
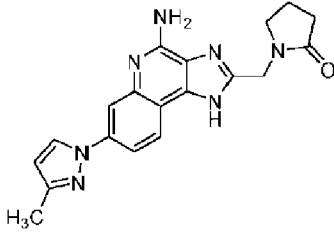
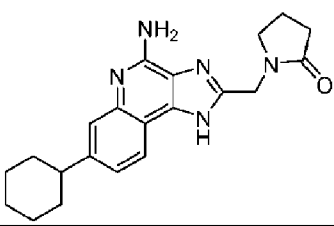
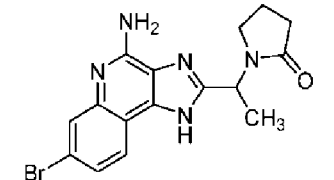
(cont.)

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	280	0,22	D	D	358,2
	281	1,4	D	D	392,1
	282	4,8	D	D	372,2
	283	6,5	D	D	388,2
	284	0,86	D	D	376,1
	285	5,7	D	D	392,1

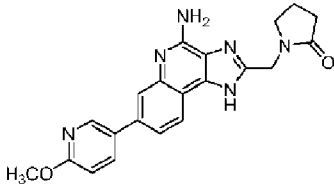
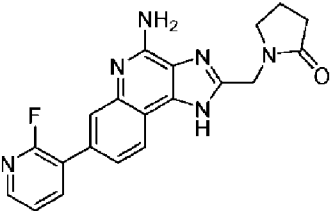
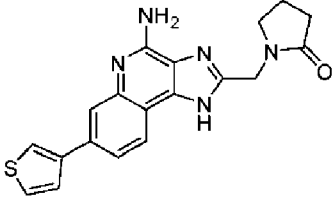
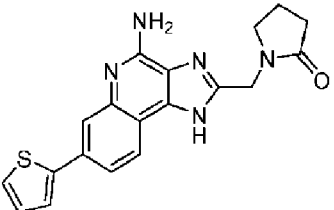
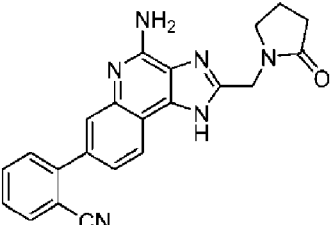
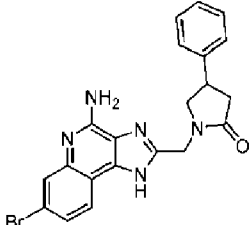
(cont.)

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	286	0,61	D	D	372,2
	287	1,08	D	D	388,2
	288	10,1	D	D	383,1
	289	1,58	D	D	376,1
	291	0,11	D	D	372,2
	292	4,48	D	D	388,2
	294	4,6	C	D	360,0

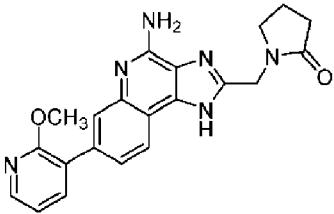
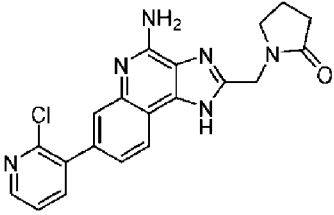
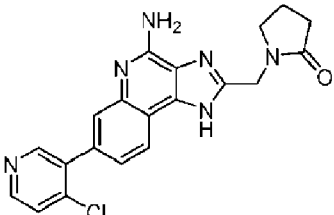
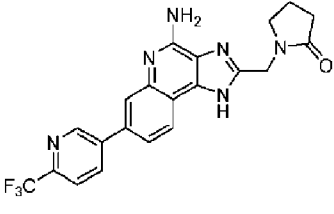
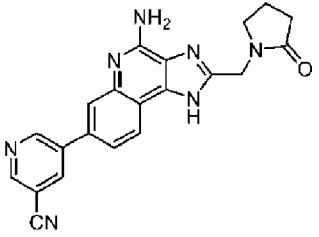
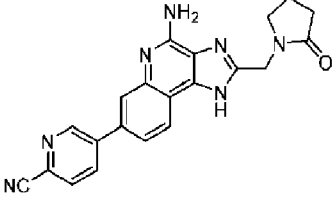
(cont.)

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	295	1,20	D	D	348,1
	296	5,1	D	D	362,2
	298	21	B	D	366,2
	301	2,93	D	D	362,2
	302	0,93	D	D	364,2
	303	11,1	C	C	373,8

(cont.)

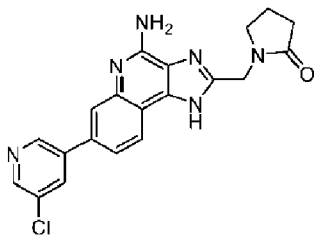
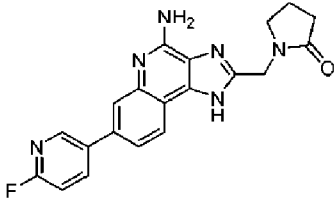
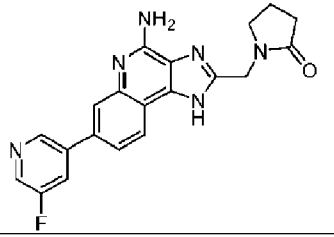
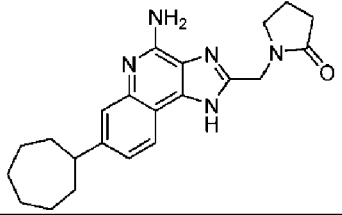
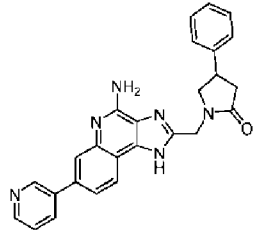
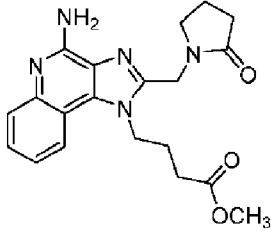
Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	304	36,4			389,2
	307	12,3			377,1
	308	1,06			364,1
	309	0,24	D	D	364,1
	315	1,18	D	D	383,2
	316	1,10	D	D	436,1

(cont.)

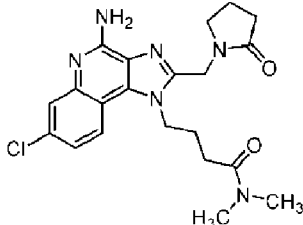
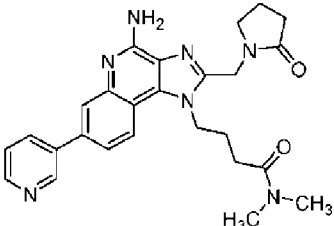
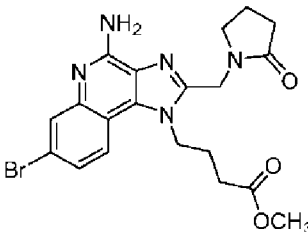
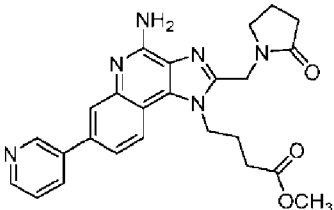
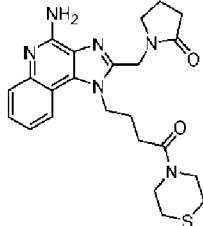
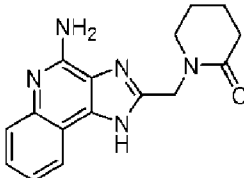
Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	319	6,2	D	D	389,2
	320	1,5	D	D	393,1
	321	4,5	C	D	393,1
	324	6,7	D	D	427,1
	326	2,7	D	D	384,1
	327	13	D	D	384,1



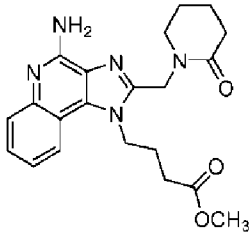
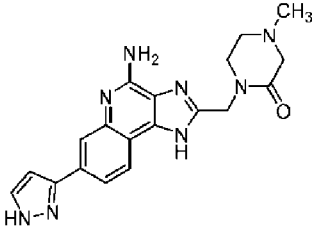
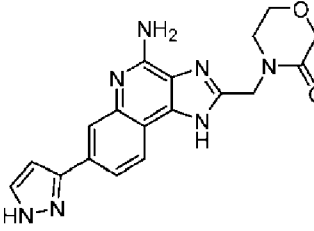
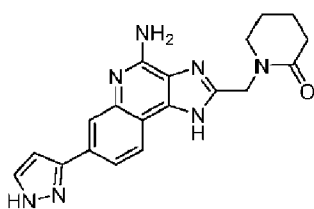
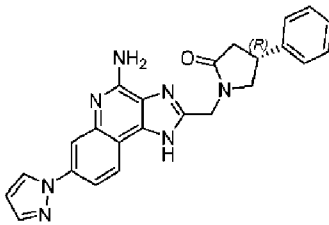
(cont.)

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	328	4,1	D	D	393,1
	330	1,6	D	D	377,1
	331	3,2	D	D	377,1
	332	3,3	D	D	378,2
	333	1,9	D	D	435,2
	335	6,5	D	D	382,2

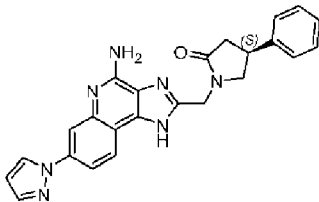
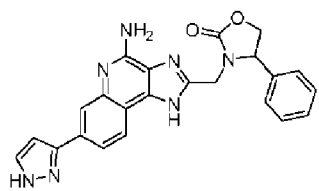
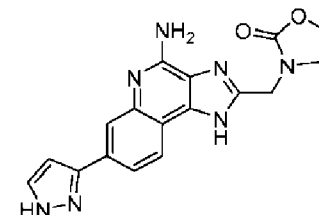
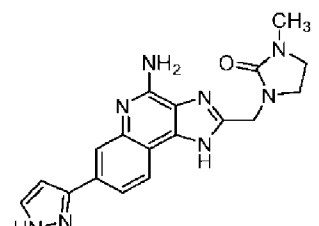
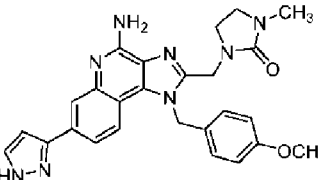
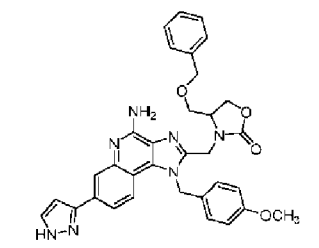
(cont.)

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	337	80	D	D	429,2
	340	50	D	D	472,4
	341	2,1	D	D	462,2
	342	3,3	D	D	459,3
	345	64			453,2
	346	17,3	D	D	296,1

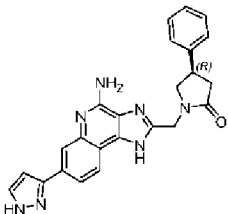
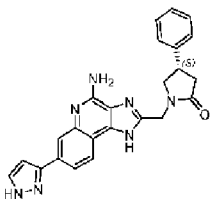
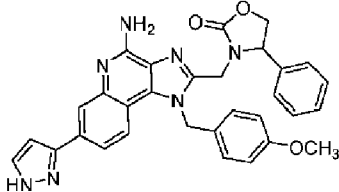
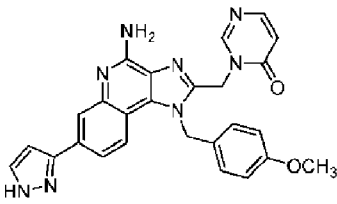
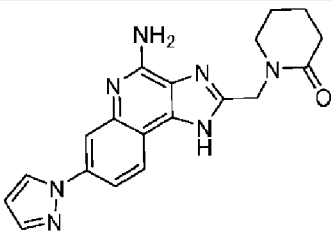
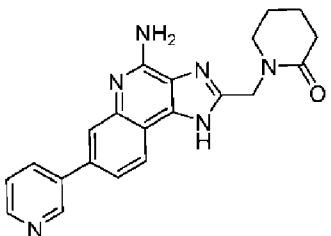
(cont.)

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	347	41	D	D	396,2
	350	10			377,2
	351	2,17			364,2
	352	2,23			362,1
	357	0,64	D	D	424,4
enantiómero (R)					

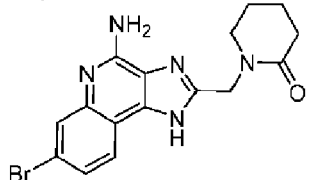
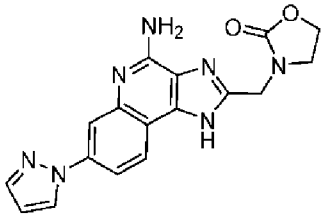
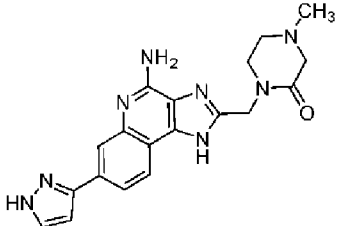
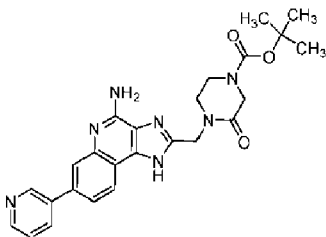
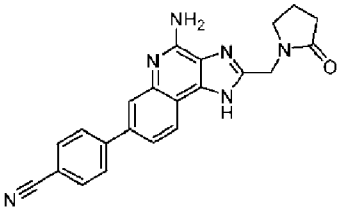
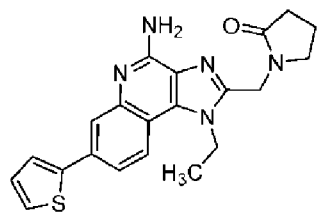
(cont.)

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
 <p>enantiómero (S)</p>	358	0,63	D	D	424,4
	363	5,8	D	D	426,4
	365	5,0	D	D	350,2
	368	3,9	D	D	363,2
	403	3,66	D	D	483,3
	404	2,50	D	D	590,3

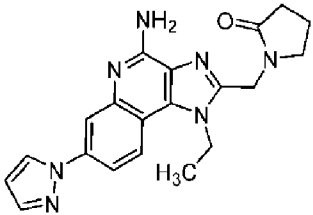
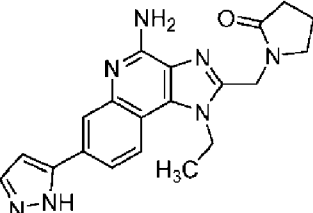
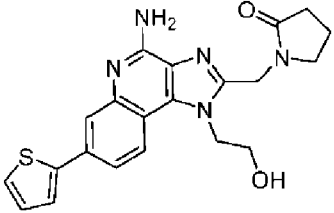
(cont.)

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
 <p>enantiómero (R)</p>	407	6,55	D	D	424,2
 <p>enantiómero (S)</p>	408	5,23	D	D	424,2
	409	2,36	D	D	546,5
	414	3,83	D	D	479,4
	423	0,62	D	D	
	426	4,3	D		

(cont.)

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	428	5,1	D		
	429	5,8	D		350,2
	432	~10			377,2
	433	11,5			474,3
	434	15,5	>30	>30	
	463	0,22	D	D	392,2

(cont.)

Estructura	Compuesto	CE <sub>50</sub> del agonista de hNLRP3 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR7 (μM)	CE <sub>50</sub> de TLR8 (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	465	1,0	D	D	376,2
	466	1,1	D	D	376,2
	469	0,67	D	D	408,0

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

#### Composiciones farmacéuticas y administración

##### 5 General

Un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto que modula (por ejemplo, agoniza o agoniza parcialmente) NLRP3, o una sal, y/o hidrato, y/o cocristales, y/o una combinación de fármacos farmacéuticamente aceptable de los mismos) 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, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden administrarse junto con uno o más excipientes farmacéuticamente convencionales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés), tales como succinato de D-α-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens, poloxámeros u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes 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 disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetil celulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno y lanolina. Las ciclodextrinas, tales como α-, β- y γ-ciclodextrina, o derivados químicamente modificados, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-β-ciclodextrinas u otros derivados solubilizados, también pueden utilizarse para potenciar el suministro de compuestos descritos en el presente documento. Se pueden preparar

formas de dosificación o composiciones que contienen una entidad química como se describe en el presente documento en el intervalo 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 composición*

Las entidades químicas descritas en el presente documento o una composición farmacéutica de las mismas se pueden administrar 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, por vía 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. En determinadas realizaciones, una vía de administración preferida es la parenteral (por ejemplo, intratumoral). En determinadas realizaciones, una vía de administración preferida es la sistémica.

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

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles; incluyendo las formulaciones aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación 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 vehículo también puede ser un disolvente o medio 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, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, se preferirá incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. Puede lograrse la absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes que retarden la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Se preparan soluciones inyectables estériles incorporando los compuestos activos en la cantidad necesaria en el disolvente apropiado con otros diversos ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En general, 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 preferidos de preparación son secado al vacío y técnicas de liofilización, que producen un polvo del principio activo, más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución del mismo previamente esterilizada por filtración.

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

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

Se pueden preparar supositorios mezclando las entidades químicas descritas en el presente documento con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o en la cavidad vaginal 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 la administración local en el aparato digestivo o GI mediante administración oral (por ejemplo, formas de dosificación sólidas o líquidas).

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

Las composiciones pueden tomar la forma de una forma de dosificación 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 arábica, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) se encapsula en una cápsula (cápsula a base de gelatina o celulosa). También se contemplan formas de dosificación unitarias en las que una o más entidades químicas proporcionados 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. Además, se contemplan formas de dosificación oral de liberación retardada o gastrorresistentes.

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

Los excipientes pueden ser estériles y estar generalmente exentos de materias indeseables. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Para diversos excipientes de formas de dosificación orales, tales como comprimidos y cápsulas, no se requiere esterilidad. El patrón de USP/NF suele ser suficiente.

Las formas de dosificación orales sólidas pueden incluir además uno o más componentes que predispongan química y/o estructuralmente la composición para la administración de la entidad química al estómago o al tracto gastrointestinal inferior; por ejemplo, el colon ascendente y/o el colon transversal y/o el colon distal y/o el intestino delgado. Se describen técnicas de formulación ilustrativas en, por ejemplo, Filipiński, K. J., et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802.

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

Otros ejemplos incluyen técnicas de selección de objetivos de GI inferior. Para dirigirse a diversas regiones del tracto intestinal, están disponibles diversos excipientes y recubrimientos entéricos/que responden al pH. Estos materiales suelen ser polímeros diseñados para disolverse o erosionarse a intervalos de pH específicos, seleccionados en función de la región del GI de liberación deseada del fármaco. Estos materiales también sirven para proteger los fármacos lábiles a los ácidos del líquido gástrico o limitar su exposición en casos en los que el principio activo puede ser irritante para el tracto gastrointestinal superior (por ejemplo, la serie de ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa, Coateric (ftalato

de acetato de polivinilo), acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, serie Eudragit (copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo) y Marcoat). Otras técnicas incluyen formas de dosificación que responden a la flora local del GI, cápsula de liberación en el colon controlada por presión, y Pulsincap.

Las composiciones oculares pueden incluir, sin limitación, uno o más de las siguientes: viscógenos (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 zinc; 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 de aceite, también denominada en ocasiones la 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 de 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 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, la gravedad de la afección que se trate y el compuesto que se emplee. Un experto en la técnica médica puede realizar la determinación de la dosis adecuada para una situación particular. La dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones a lo largo del día o mediante un suministro continuo.

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

#### *Pautas*

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

El periodo de administración de un compuesto descrito en el presente documento puede ser durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. Un periodo durante el que se detiene la administración puede ser de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. Un compuesto terapéutico se puede administrar a un individuo durante un periodo de tiempo seguido de otro periodo de tiempo. Un compuesto terapéutico se puede administrar durante un primer periodo y un segundo periodo después del primer periodo, con la administración detenida 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 se puede repetir durante un periodo de tiempo determinado o indeterminado.

Métodos de tratamiento

Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de tratamiento de un sujeto que padece una afección, enfermedad o trastorno en el cual un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmune innata (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado con una respuesta inmune insuficiente) que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la condición, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer).

*Indicaciones*

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

Los ejemplos no limitantes de cáncer incluyen: leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer del apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo, carcinoma basocelular, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumores bronquiales, tumor carcinoide, tumor cardíaco, cáncer de cuello uterino, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer del conducto biliar, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesonuroblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer de hipofaringe, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia mielógena crónica, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer faríngeo, cáncer de próstata, cáncer 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 vaginal y cáncer vulvar.

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

Los métodos para diagnosticar un cáncer en un sujeto o para identificar un cáncer en un mamífero son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un profesional médico (por ejemplo, un médico, un asistente médico o un técnico) puede diagnosticar el cáncer en un mamífero observando uno o más síntomas de cáncer en un mamífero. Los ejemplos no limitantes de síntomas de cáncer incluyen: fatiga, bulto o zona de engrosamiento que se palpa bajo la piel, cambio de peso, ictericia, oscurecimiento o enrojecimiento de la piel, llagas que no se curan, cambios en los lunares existentes, cambios en los hábitos intestinales o vesicales, tos persistente o dificultad para respirar, dificultad para tragar, ronquera, indigestión persistente o malestar después de comer, dolor muscular o articular persistente e inexplicable, fiebre o sudoración nocturna persistente e inexplicable, y hemorragias o hematomas inexplicables. Los métodos para diagnosticar que un sujeto padece un cáncer o identificar que un sujeto padece un cáncer pueden incluir además la realización de una o más pruebas diagnósticas (por ejemplo, la realización de una o más pruebas diagnósticas en una biopsia o una muestra de sangre).

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, un sujeto puede ser un sujeto que padece 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 contra el cáncer administrado previamente. Las pruebas diagnósticas para diagnosticar un cáncer en un sujeto o para identificar un cáncer en un mamífero son bien conocidas en la técnica.

Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de tratamiento de un sujeto que padece una afección, enfermedad o trastorno en el cual un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmune innata (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado con una respuesta inmune insuficiente) que contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la condición, enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer).

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

El sistema inmunitario innato hace referencia a una parte del sistema inmunitario formada por células que reaccionan ante amenazas para el organismo, como infecciones o cáncer, de forma inespecífica a los antígenos y estimulan el sistema inmunitario adaptativo específico para antígeno. En general, la eliminación completa de la amenaza y la protección duradera (=inmunidad) requieren la actividad del sistema inmunitario adaptativo específico para antígeno, que a su vez depende de la estimulación del sistema inmunitario innato.

Los compuestos de la invención se pueden usar en un método para tratar el cáncer, en donde el cáncer se selecciona en función de la resistencia a la inhibición del punto de control de linfocitos T, independientemente del tipo de cáncer y basándose en la falta de respuesta a un tratamiento previo con inhibidores de puntos de control de linfocitos T o

basándose en un tipo de cáncer que generalmente es resistente al tratamiento con inhibidores de puntos de control de linfocitos T, tal como el cáncer de mama con receptores hormonales positivos, cáncer rectal o de colon con estabilidad de microsatélites, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

- 5 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método de tratamiento del cáncer que comprende un agonista NLPR3 de la presente invención para tratar tumores no inflamados con baja infiltración de linfocitos T CD8+ para aumentar la inmunogenicidad tumoral y promover respuestas inflamatorias. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse para tratar un tumor sólido basado en los resultados de una biopsia que demostró una baja infiltración de linfocitos T CD8+ o una baja expresión de genes producidos por linfocitos T CD8+.

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

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

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

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

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

- Los ejemplos no limitantes de enfermedades infecciosas incluyen: infección por *Acinobacter*, actinomicosis, enfermedad del sueño africana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, amibiasis, anaplasmosis, ántrax, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por astrovirus, babesiosis, infección por *Bacillus cereus*, neumonía bacteriana, vaginosis bacteriana, infección por *Bacteroides*, balantidiasis, infección por *Baylisascaris*, infección por el virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, blastomicosis, fiebre hemorrágica boliviana, botulismo, fiebre hemorrágica brasileña, brucelosis, peste bubónica, infección por *Burkholderi*, úlcera de Buruli, infección por *Calicivirus*, campobacteriosis, candidiasis, 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 por garrapatas de Colorado, resfriado común, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, criptococosis, criptosporidiosis, larva migrans cutánea, ciclosporiasis, cisticercosis, infección por citomegalovirus, dengue, infección por *Desmodemus*, deintamoebiasis, difteria, difilobotriasis, dracunculiasis, fiebre hemorrágica del Ébola, equinococosis, erliquiosis, enterobiasis, infección por *Enterococcus*, infección por *Enterovirus*, tifus epidémico, infección por eritema, exantema súbito, fasciolopsiasis, fasciolosis, insomnio familiar fatal, filariasis, intoxicación alimentaria por *Clostridium myonecrosis*, infección con amebas de vida libre, infección por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa, geotricosis, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, giardiasis, muermo, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal, infección por estreptococos del Grupo A, infección por estreptococos del Grupo B, *Haemophilus influenzae* infection, síndrome pie-mano-boca, síndrome pulmonar por hantavirus, enfermedad por el virus Heartland, infección por *Helicobacter pylori*, síndrome urémico hemolítico, fiebre hemorrágica con síndrome renal, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, hepatitis E, herpes simple, histoplasmosis, infección por anquilostoma, infección por bocavirus humano, erliquiosis humana por Ehrlichia ewingii, anaplasmosis granulocítica humana, infección por metapneumovirus humano, erliquiosis monocítica humana, la infección por el virus del papiloma humano, infección por virus paragripal humano, himenolepiasis, mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr, gripe, isosporiasis, enfermedad de Kawasaki, queratitis, infección por *Kingella kingae*, kuru, fiebre de Lassa, enfermedad del legionario, fiebre de Pontiac, 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 mono, paperas, tifus murino, neumonía por micoplasma, micetoma, miyiasis, conjuntivitis neonatal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante, nocardiosis, oncocercosis, paracoccidioidomicosis, paragonimiasis, pasteurelosis, pediculosis de la cabeza, pediculosis del cuerpo, pediculosis del pubis, enfermedad inflamatoria pélvica, tos ferina, peste, neumonía, poliomiéltis, infección por *Prevotella*, meningoencefalitis amebiana primaria, leucoencefalopatía multifocal progresiva, psitacosis, fiebre Q, rabia, fiebre recurrente, infección por el virus sincitial respiratorio, rinosporidiosis, infección por rinovirus, infección por rickettsia, rickettsiosis pustulosa, fiebre del Valle del Rift, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, infección por

rotavirus, rubéola, salmonelosis, síndrome respiratorio agudo grave, sarna, esquistosomiasis, septicemia, shigelosis, culebrilla, viruela, esporotricosis, intoxicación alimentaria por estafilococos, infección por estafilococos, infección por estafilococos, estrongiloidiasis, panencefalitis esclerosante subaguda, sífilis, teniasis, tétanos, tiña barabe, tiña de la cabeza, tiña del cuerpo, tiña crural, tiña de las manos, tiña negra, tiña de los pies, tiña ungueal, tiña versicolor, toxocariasis, tracoma, toxoplasmosis, triquinosis, tricomoniasis, tricuriasis, tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea, infección por *Ureaplasma urealyticum*, fiebre del valle, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía vírica, fiebre del Nilo occidental, piedra blanca, infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla y cigomicosis.

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

#### *Terapia combinada*

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

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

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

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

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

La terapia adicional contra el cáncer puede comprender (agente quimioterapéutico) un resto inmunomodulador, por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunológico. El inhibidor del punto de control inmunitario puede tener como objetivo un receptor del punto de control inmunitario seleccionado de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, inmunoglobulina de linfocitos T y mucina 3 (TIM3 o HAVCR2), galectin 9 - TIM3, fosfatidilserina - TIM3, proteína 3 del gen de activación de linfocitos (LAG3), ligando de MHC de clase II - LAG3, ligando 4-1BB-4-1BB, un ligando de OX40-OX40, GITR, ligando de GITR - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, ligando de 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, ILTs y LIR, NKG2D y NKG2A, MICA y MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, Fosfatidilserina, TIM3, fosfatidilserina - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, neuropilina, CD160, CD30 y CD155 (por ejemplo, CTLA-4 o PD1 o PD-L1) y otros agentes inmunomoduladores, tales como interleucina-2 (IL-2), indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), IL-10, factor  $\beta$  transformante de crecimiento (TGF $\beta$ ), CD39, CD73 Adenosina-CD39-CD73 y CXCR4-CXCL12. Véase, por ejemplo, Postow, M. J. Clin. Oncol. 33, 1 (2015).

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

El inhibidor del punto de control inmunitario puede seleccionarse entre: nivolumab (también conocido como "OPDIVO"; antes designado 5C4, BMS-936558, MDX-1106 o ONO-4538), pembrolizumab (también conocido como "KEYTRUDA", lambrolizumab y MK-3475. Véase el documento WO 2008/156712), PDR001 (Novartis; véase el documento WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca; AMP-514; véase el documento WO 2012/145493), cemiplimab (REGN-2810) (Regeneron; véase el documento WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; véase Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)), BGB-A317 (Beigene; véanse los documentos WO 2015/35606 y US 2015/0079109), INCSR1210 (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; véanse, *por ejemplo*, la patente de Estados Unidos n.º 7.943.743 y el documento WO 2013/173223), MPDL3280A (también conocida como RG7446, atezolizumab y TECENTRIQ; documento US 8.217.149; véase, *además*, Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000), durvalumab (IMFINZI; MEDI-4736; AstraZeneca; véase el documento WO 2011/066389), avelumab (Pfizer; MSB-0010718C; BAVENCIO; véase el documento WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; véase el documento WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; véase el documento WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; véase Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; véase, *por ejemplo*, el documento WO 2017/034916), CK-301 (Checkpoint Therapeutics; véase Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Abril 2016)); urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, bavituximab, CC-90002, bevacizumab, MNRP1685A, ipilimumab (YERVOY; patente de Estados Unidos n.º 6.984.720), MK-1308 (Merck), AGEN-1884 (Agenus Inc.; documento WO 2016/196237) y tremelimumab (formerly ticilimumab, CP-675,206; AstraZeneca; véase, *por ejemplo*, el documento WO 2000/037504 y Ribas, Update Cancer Ther. 2(3): 133-39 (2007)).

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

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

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

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

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

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

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

agente quimioterapéutico adicional puede ser un alcaloide vegetal y/o terpenoide. Estos alcaloides derivan de plantas y bloquean la división celular mediante, en general, la prevención de la función de los microtúbulos. Un alcaloide y/o terpenoide vegetal puede ser un alcaloide de la vinca, una podofilotoxina y/o un taxano. Los alcaloides de la vinca, en general, se unen a sitios específicos en la tubulina, inhibiendo el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos, generalmente durante la fase M del ciclo celular. En una realización, un alcaloide de la vinca se obtiene, sin limitación, del bigaro de Madagascar, *Catharanthus roseus* (conocido anteriormente como Vinca rosea). Un alcaloide de la vinca incluye, sin limitación, vincristina, vinblastina, vinorelbina y/o vindesina. Un taxano incluye, pero sin limitación, Taxol, Paclitaxel y/o Docetaxel. Un alcaloide o terpenoide vegetal puede ser sintético, semisintético o derivado. Una podofilotoxina es, sin limitación, un etopósido y/o tenipósido. Un taxano es, sin limitación, docetaxel y/u ortataxel. Un terapéutico para el cáncer es una topoisomerasa. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que mantienen la topología del ADN. La inhibición de las topoisomerasas de tipo I o de tipo II interfiere con la transcripción y la replicación del ADN alterando el superenrollamiento de ADN adecuado. Una topoisomerasa es, sin limitación, un inhibidor de la topoisomerasa de tipo I o un inhibidor de la topoisomerasa de tipo II. Un inhibidor de la topoisomerasa de tipo I es, sin limitación, una camptotecina. Una camptotecina es, sin limitación, exatecán, irinotecán, lurtotecán, topotecán, BNP

1350, CKD 602, DB 67 (AR67) y/o ST 1481. Un inhibidor de la topoisomerasa de tipo II es, sin limitación, epipodofilotoxina. Una epipodofilotoxina es, sin limitación, 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 de origen natural en la raíz del podófilo (*Podophyllum peltatum*).

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

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

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

El agente quimioterapéutico adicional puede seleccionarse de acetato de abiraterona, altretamina, anhidrovinblastina, auristatina, bexaroteno, bicalutamida, BMS 184476, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, bleomicina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-1-L-prolina-t-butilamida, cachectina, cemadotina, clorambucilo, ciclofosfamida, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvin-caleucoblastina, docetaxol, docetaxel, ciclofosfamida, carboplatino, carmustina, cisplatino, criptoficina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, dolastatina, doxorubicina (adriamicina), etopósido, 5-fluorouracilo, finasterida, flutamida, hidroxiaurea e hidroxiaureataxanos, 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 quimioterapéutico adicional puede ser platino, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, azatioprina, mercaptopurina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, etopósido y tenipósido, paclitaxel, docetaxel, irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, 5-fluorouracilo, leucovorina, metotrexato, gemcitabina, taxano, leucovorina, mitomicina C, tegafur-uracilo, idarrubicina, fludarabina, mitoxantrona, ifosfamida y doxorubicina. Agentes adicionales incluyen inhibidores de mTOR (diana en mamífero de rapamicina), incluyendo, pero sin limitación, rapamicina, everolimus, temsirolimus y deforolimus.

El agente quimioterapéutico adicional puede seleccionarse entre los descritos en la patente de Estados Unidos 7.927.613.

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos que incluyen, además, administrar uno o ambos de: (i) uno o más agentes antifúngicos (por ejemplo, seleccionados del grupo de bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, ketoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, efinaconazol, epoziconazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, propiconazol, ravusconazol, terconazol, voriconazol, abafungina, amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ácido benzoico, ciclopirox, flucitosina, 5-fluorocitosina, griseofulvina, haloproquina, 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 fosamilo, ceftobiprol, teicoplanina, vancomicina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, clindamicina, lincomicina, daptomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espiramicina, aztreonam, furazolidona, nitrofurantoína, linezolid, posizolida, radezolid, torezolida, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina,

flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, penicilina G, temocilina, ticarcilina, amoxicilina, clavulanato, ampicilina, subbactam, piperacilina, tazobactam, ticarcilina, clavulanato, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino, trovafloxacino, grepafloxacino, esparfloxacino, temafloxacino, mafenida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina de plata, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfonamidaocrisoidina, desmeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, clofazimina, dapsona, dapreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazid, pirazinamida, rifampicina, rifabutina, rifapentina, estreptomicina, arsfenamina, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinupristina, dalopristina, tianfenicol, tigeciclina, tinidazol, trimetoprim y teixobactina).

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

El segundo agente o régimen terapéutico puede administrarse al sujeto aproximadamente al mismo tiempo que contactando o administrando la entidad química. A modo de ejemplo, el segundo agente o régimen terapéutico y la entidad química se pueden proporcionar al sujeto simultáneamente en la misma forma de dosificación. Como otro ejemplo, el segundo agente o régimen terapéutico y la entidad química se pueden proporcionar al sujeto simultáneamente en formas de dosificación separadas.

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

#### *Selección de pacientes*

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia. Una preparación combinada de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente o agentes terapéuticos adicionales puede usarse simultáneamente, por separado o secuencialmente en terapia.

Los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene los mismos, se pueden usar como medicamento. Los compuestos de la invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

#### **Ejemplos**

Como puede apreciar el experto en la técnica, resultarán evidentes métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas del presente documento para los expertos habituales en la técnica. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse, por ejemplo, usando uno o más de los métodos descritos en el presente documento y/o usando métodos descritos en, por ejemplo, el documento US 2015/0056224. En la técnica se conocen transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellas según se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y R.G.M. 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), ediciones posteriores de los mismos. Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la invención son conocidos, elaborados por métodos conocidos o están disponibles comercialmente. El experto en la materia también reconocerá las condiciones y reactivos descritos en el presente documento que pueden intercambiarse con equivalentes alternativos reconocidos en la técnica. Por ejemplo, en muchas reacciones, la trietilamina puede intercambiarse con otras bases, tales como bases no nucleófilas (por ejemplo, diisopropilamina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, 2,6-di-terc-butilpiridina o tetrabutylfosfazeno).

El experto en la materia reconocerá una variedad de métodos analíticos que pueden usarse para caracterizar los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, <sup>1</sup>H RMN, RMN heteronuclear,



espectrometría de masas, cromatografía líquida y espectroscopía infrarroja. La lista anterior es un subconjunto de métodos de caracterización disponibles para un experto y no pretende ser limitante.

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

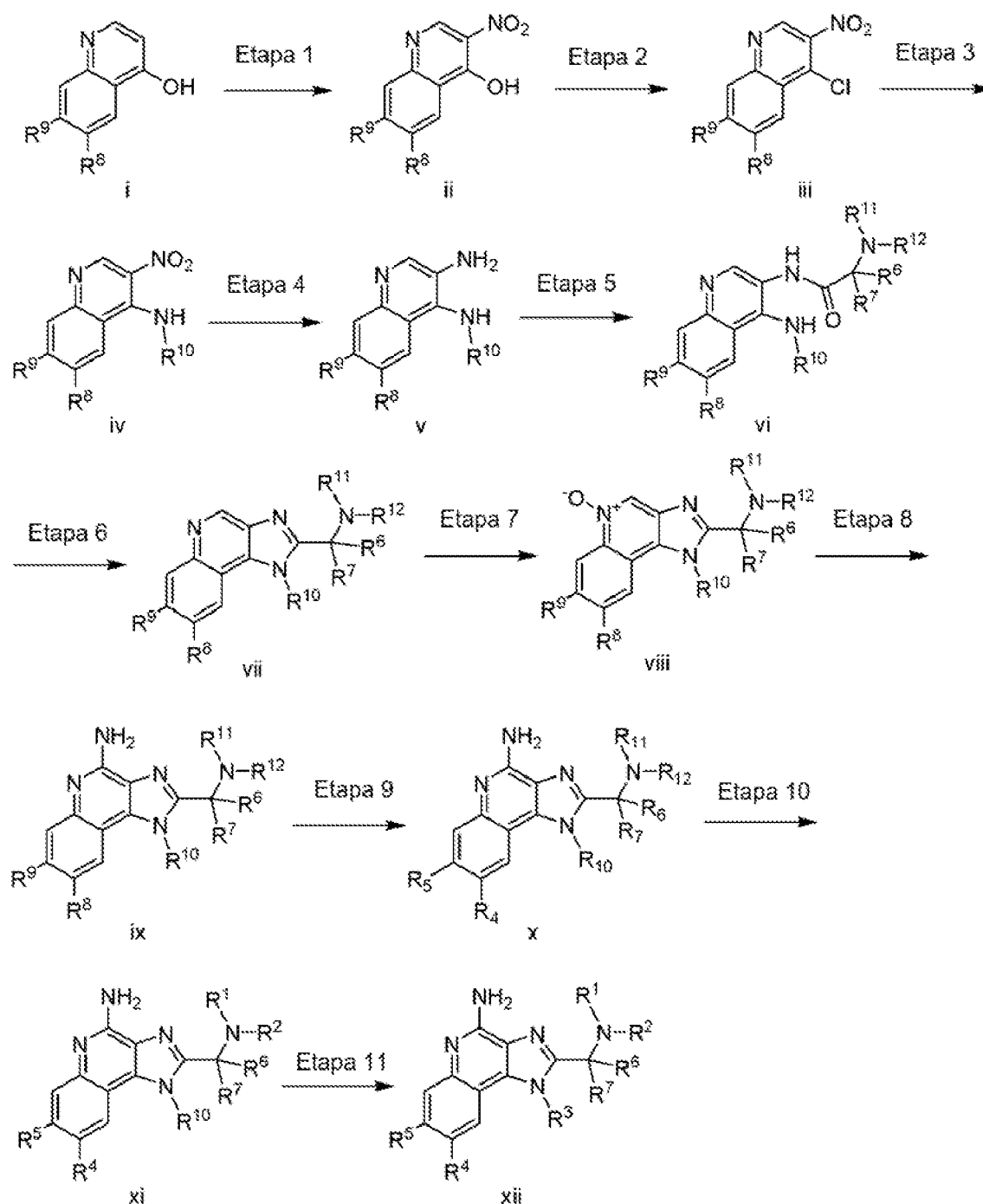
10 Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

- ACN = acetonitrilo
- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = diclorometano
- CH<sub>3</sub>ReO<sub>3</sub> = metilttrioxorhenio
- 15 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = carbonato de cesio
- d = doblete
- DCM = diclorometano
- DIEA = *N,N*-dietilisopropilamina
- DMF = *N,N*-dimetilformamida
- 20 DMSO = dimetilsulfóxido
- ES = ionización por electronebulización
- AE, EtOAc = acetato de etilo
- EtOH = etanol
- equiv. = equivalentes
- 25 g = gramos
- h = horas
- HCl = cloruro de hidrógeno (normalmente como una solución)
- H<sub>2</sub>O = agua
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = peróxido de hidrógeno
- 30 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
- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = carbonato potásico
- LC/MS = Cromatografía líquida espectrómetro de masas
- LiBH<sub>4</sub> = borohidruro de litio
- 35 m = multiplete
- M = molar
- m-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico
- mg = miligramo o miligramos
- MeOH = metanol
- 40 MHz = megahercio
- ml = mililitro(s)
- mmol = milimol o minimoles
- NaHCO<sub>3</sub> = hidrogenocarbonato sódico
- Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = carbonato sódico
- 45 NaOH = hidróxido sódico
- Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = sulfato sódico
- NEt<sub>3</sub> = trimetilamina
- NH<sub>3</sub> = amoníaco
- NH<sub>4</sub>OH o NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O = hidróxido de amonio
- 50 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> = hidrogenocarbonato de amonio
- nm = nanometro
- PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
- Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
- PE = éter de petróleo
- 55 PMB = *para*-metoxibencilo
- POCl<sub>3</sub> = oxiclururo de fósforo
- ppm = partes por millón
- Py = piridina
- s = singlete
- 60 t = triplete
- T<sub>3</sub>P = 2,4,6-Trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano
- TFA = ácido trifluoroacético
- TLC = cromatografía en capa fina
- TsCl = cloruro de *para*-toluenosulfonilo
- 65 °C = grados Celsius
- μmol = micromolar

Procedimiento genérico para la síntesis de compuestos de Fórmula I

- 5 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 se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica 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.
- 10 Los compuestos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos de síntesis que se describen a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se escogen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, lo que debe ser fácilmente reconocido por un experto en la materia. Un experto en la materia de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y por lo tanto deben usarse métodos alternativos. En ocasiones esto requerirá una valoración para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una fuente autorizada que describe las muchas alternativas para el experto capacitado es Greene and Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley and Sons, 1999).
- 20 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por referencia a los métodos ilustrados en los siguientes esquemas. Como se muestra allí, el producto final es un compuesto que tiene la fórmula estructural como Fórmula (I). Se entenderá que puede producirse cualquier compuesto de Fórmula (I) por los esquemas mediante la selección adecuada de los reactivos con la sustitución adecuada. Los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto habitual en la materia. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por un experto en la materia. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en el presente documento o en cualquier otro lugar en la memoria descriptiva. La síntesis de los compuestos de Fórmula (I) se puede hacer usando los métodos resumidos en el Esquema 1.
- 30
- 35

## Esquema 1



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

Etapa 2: La segunda etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (ii) con un agente clorante adecuado, tal como oxícloruro de fósforo, a una temperatura apropiada, tal como 120 °C, para dar el compuesto (iii).

Etapa 3: En la tercera etapa del Esquema 1, el grupo  $R^{10}$  instalado puede ser el grupo deseado  $R^3$  encontrado en el producto final (xii). Como alternativa, un grupo protector tal como *p*-metoxibencilo puede instalarse y retirarse en una

etapa posterior de la síntesis. La etapa 3 puede lograrse tratando el compuesto (iii) con una amina adecuada, tal como *p*-metoxibencilamina, y una base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para dar el compuesto (iv).

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

- 10 Etapa 5: En la quinta etapa del Esquema 1, los grupos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> instalados pueden ser los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> deseados en el producto final (xii). Como alternativa, pueden ser grupos que permiten la instalación de R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> en una etapa posterior, tal como un grupo protector Boc. La etapa 5 puede lograrse tratando el compuesto (v) con un ácido carboxílico funcionalizado adecuadamente, tal como *N*-Boc-*N*-etil glicina, un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU y una amina adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente, para dar el compuesto (vi).

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

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

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

- 25 Las etapas 9, 10 y 11 del Esquema 1 pueden realizarse opcionalmente para transformar uno o más de los grupos R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> en los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> deseados en el producto final (xii). Un experto en la materia reconocerá que una o más de estas etapas pueden no ser necesarias, dependiendo de los reactivos seleccionados anteriormente en la síntesis y del producto final deseado. Asimismo, un experto en la materia reconocerá que estas etapas pueden realizarse en un orden alternativo, dependiendo del producto final deseado.

- 30 Etapa 9: La novena etapa del Esquema 1 puede realizarse opcionalmente para transformar uno o ambos de los grupos R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> en los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> deseados en el producto final. Por ejemplo, si R<sup>9</sup> es bromo y el R<sup>5</sup> deseado es 3-pirazoilo, esta transformación puede lograrse tratando el compuesto (ix) con un éster borónico adecuado, tal como 3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, en presencia de un catalizador tal como complejo Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> diclorometano, y una base tal como carbonato de cesio en una mezcla de disolventes tal como dioxano/agua a una temperatura adecuada, tal como 100 °C, para dar el compuesto (x). Como alternativa, si R<sup>9</sup> es bromo y el R<sup>5</sup> deseado es 1-pirazolilo, esta etapa puede lograrse tratando el compuesto (ix) con pirazol en presencia de un catalizador, tal como yoduro de cobre (I), un ligando, tal como *N,N'*-dimetiletilendiamina, y una base, tal como carbonato sódico, en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido a una temperatura apropiada, tal como 120 °C, para dar el compuesto (x).

- 45 Etapa 10: La décima etapa del Esquema 1 puede realizarse opcionalmente para transformar uno o ambos de los grupos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> en los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> deseados en el producto final. Si uno o ambos de los grupos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es un grupo protector tal como Boc, este grupo puede retirarse en condiciones adecuadas, tal como tratando el compuesto (x) con HCl en dioxano. Si R<sup>11</sup> y/o R<sup>12</sup> es H, y el R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> deseado es una amida, esta etapa puede lograrse tratando el compuesto (x) con un anhídrido y una base adecuados, tal como anhídrido acético y trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano, o tratando el (x) con un ácido, un agente de acoplamiento y una base adecuados, tales como ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico, 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano y base de Hunig en un disolvente tal como DMF, para dar el compuesto (xi). Como alternativa, si R<sup>11</sup> y/o R<sup>12</sup> es H, y el R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> deseado es una amina, esta etapa puede lograrse tratando el compuesto (x) con un aldehído o cetona apropiada, tal como isobutiraldehído, y un agente de reducción, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente, tal como metanol para dar el compuesto (xi). Como alternativa, si R<sup>11</sup> y/o R<sup>12</sup> es H, y el R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> deseado es un carbamato, esta etapa puede lograrse tratando el compuesto (x) con un cloroformiato apropiado, tal como cloroformiato de etilo y una base apropiada, tal como trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano, seguido de tratamiento con una base apropiada, tal como trietilamina, en un disolvente de alcohol, tal como metanol, para dar el compuesto (xi). Como alternativa, si R<sup>11</sup> y/o R<sup>12</sup> es H, y el R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> deseado es una urea, esta etapa puede lograrse tratando el compuesto (x) con un cloruro de carbamoilo apropiado, tal como cloruro de morfolin-4-carbonilo, o un isociano apropiado, tal como isociano de etilo, en presencia de una base tal como base de Hunig en un disolvente tal como DMF. Como alternativa, si R<sup>11</sup> y/o R<sup>12</sup> es H, y el R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> deseado es una sulfonilurea, esta etapa puede lograrse tratando el compuesto (x) con un cloruro de sulfamoilo apropiado, tal como cloruro de dimetilsulfamoilo y una base, tal como una base de Hunig, en un disolvente tal como DMF para dar el compuesto (xi). Como alternativa, si R<sup>11</sup> y/o R<sup>12</sup> es H, y el R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> deseado es una sulfonamida, esta etapa puede lograrse tratando el compuesto (x) con un cloruro de sulfonilo apropiado, tal como cloruro de 2-propilsulfonilo y base de Hunig, en un disolvente tal como DMF.

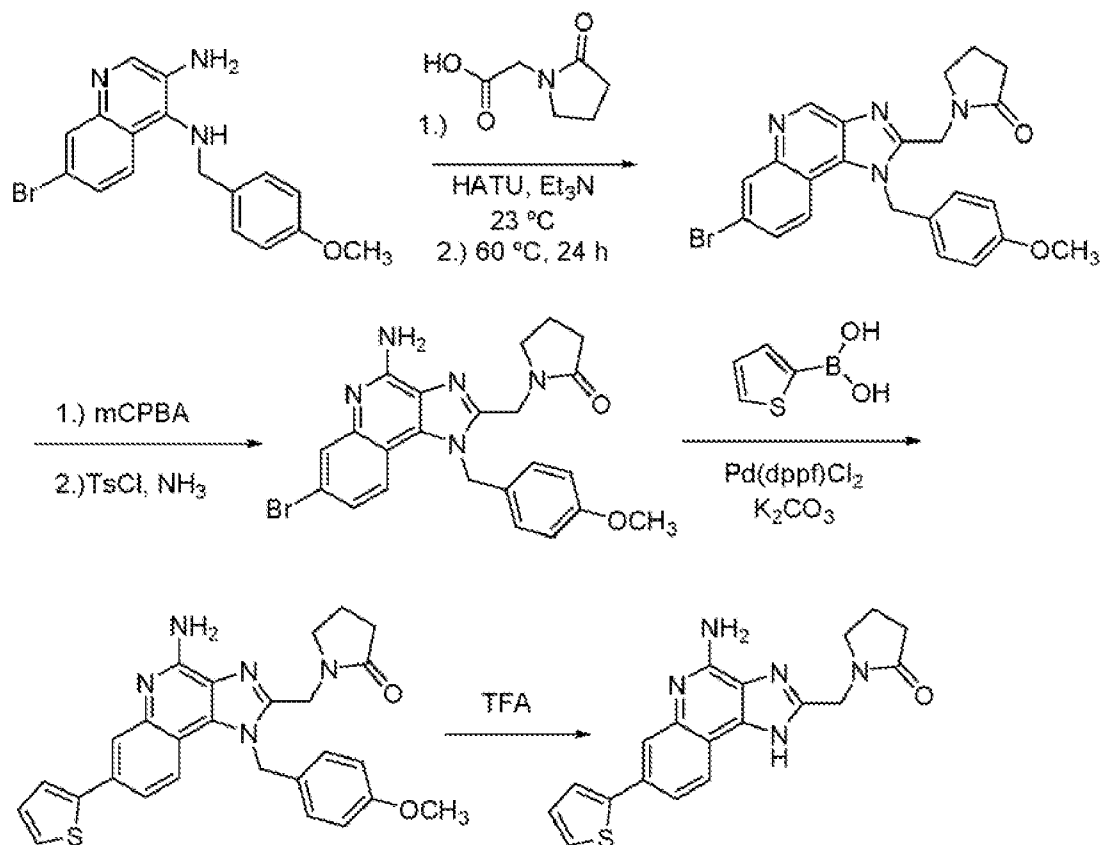
- 65 Etapa 11: La undécima etapa del Esquema 1 puede realizarse opcionalmente para transformar el grupo R<sup>10</sup> en el grupo R<sup>3</sup> deseado en el producto final (xii). Por ejemplo, si R<sup>10</sup> es un grupo protector, tal como *p*-metoxibencilo, puede

retirarse en condiciones apropiadas, tales como tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura adecuada, tal como 70 °C, para dar el compuesto (xii).

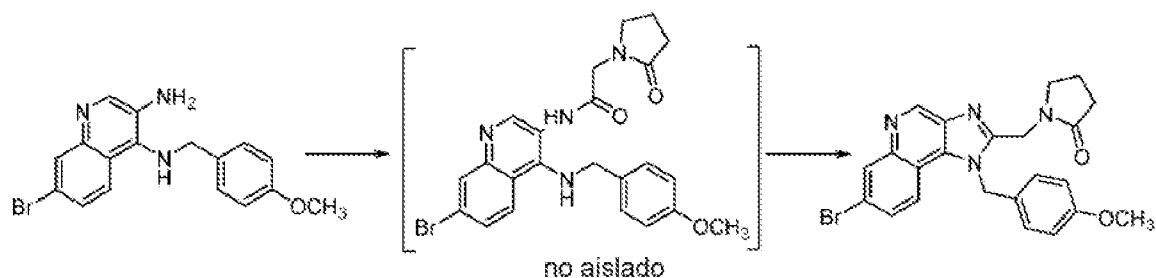
Ejemplo 5: Método de preparación de ejemplo de análogos en donde R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> = Lactama y R<sup>5</sup> = Arilo.

5

Esquema 8



Etapas 1. Preparación de 1-((7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)pirrolidin-2-ona



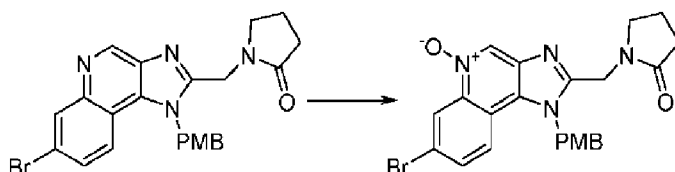
10

A una solución de 7-bromo-N<sup>4</sup>-(4-metoxibencil)-quinolin-3,4-diamina (1 g, 2,8 mmol) y ácido (2-oxo-pirrolidin-1-il)-acético (0,450 g, 3,15 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron HATU (1,4 g, 3,68 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,78 ml, 5,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró para eliminar todos los volátiles. Se añadió agua (30 ml) y el precipitado se filtró y se secó para dar 1-((7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)pirrolidin-2-ona en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (1,4 g, rendimiento >100 %) (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 465,2/467,1

15

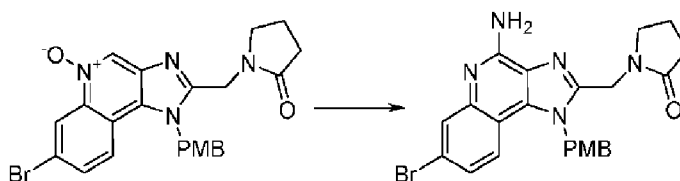
20

Etapa 2. Preparación de 5-óxido de 7-bromo-1-(4-metoxibencil)-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina



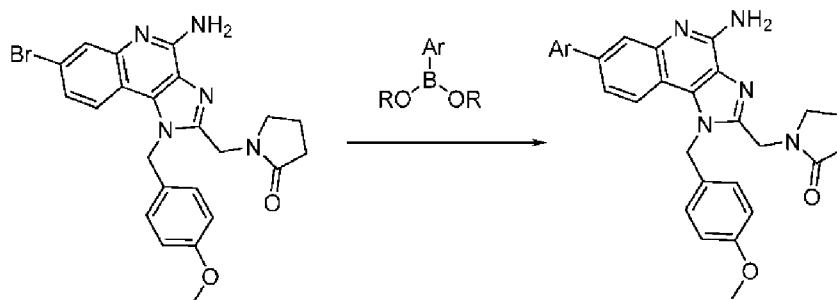
A una solución de 1-((7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)pirrolidin-2-ona (370 mg, 1,01 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (10 ml) se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (grado 70 %, 263 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante 60 °C durante 3 horas, momento en el que la mezcla enfriada se diluyó con una solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el N-óxido bruto (400 mg, 1,05 mmol, 99%) en forma de una espuma de color parduzco. (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,2/483,1$

Etapa 3. Preparación de 1-((4-amino-7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)pirrolidin-2-ona



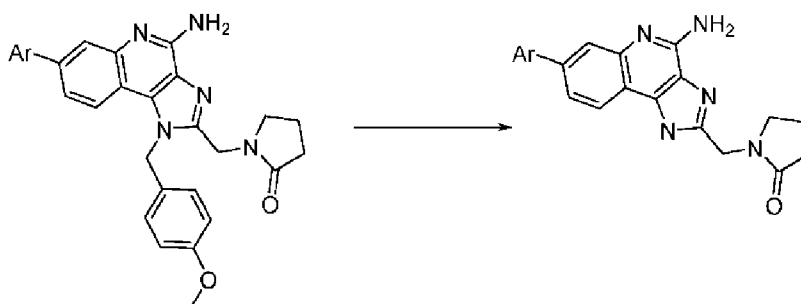
A una solución de 5-óxido de 7-bromo-1-(4-metoxibencil)-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (400 mg, 1,05 mmol) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10 ml) en diclorometano (20 ml) enfriada en un baño de hielo-agua, se le añadió gota a gota cloruro de p-toluenosulfonilo (300 mg, 1,57 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min más después de que se completara la adición. Se añadió agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez más con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml). La solución se filtró a través de una capa de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con  $\text{EtOAc}$ /hexanos (1/3) y se secó a alto vacío para proporcionar 1-((4-amino-7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color amarillo (317 mg, 0,66 mmol, 66 %). (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,3/482,2$

Etapa 4. Preparación de 1-((4-amino-1-(4-metoxibencil)-7-aryl(heteroaril)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)pirrolidin-2-ona



A una solución en dioxano de 1-((4-amino-7-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)pirrolidin-2-ona (400 mg, 833  $\mu\text{mol}$ ) se le añadieron un ácido aril(heteroaril)borónico (o éster de arilboronato) (1,5 equiv.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mg) y una solución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 ml, 2 M) secuencialmente. La mezcla se irradió en un aparato de microondas Biotage Initiator a 120 °C durante 10 min. La capa orgánica se diluyó con  $\text{EtOAc}$  y se separó, y la capa acuosa se lavó con  $\text{EtOAc}$ . Las capas orgánicas combinadas se filtraron, se evaporaron y se sometieron a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol para proporcionar 1-((4-amino-1-(4-metoxibencil)-7-aryl(heteroaril)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)pirrolidin-2-ona pura.

## Etapa 5. Procedimiento general para la desprotección



El producto de la etapa anterior se disolvió en TFA (20 ml) y se agitó a 70 °C durante 1 hora, momento en el que el análisis por LCMS indicó que el grupo protector de PMB se había escindido completamente. La mezcla se evaporó y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol para formar el producto en forma de base libre. El material se disolvió en una solución metanólica de cloruro de hidrógeno (1 N), el disolvente se evaporó y el sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar 1-((4-amino-7-aryl(heteroaril)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-2-il)metil)pirrolidin-2-ona en forma de la sal clorhidrato.

Los compuestos representados en la Tabla 6 se hicieron de acuerdo con los procedimientos sintéticos anteriores.

Tabla 6.

Compuesto	NOMBRE	[M+H] <sup>+</sup>
279	1-[(4-amino-7-piridin-3-il-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	359,1
280	1-[(4-amino-7-fenil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	358,2
281	1-[(4-amino-7-(2-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	392,1
282	1-[(4-amino-7-(2-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	372,2
283	1-[(4-amino-7-(2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	388,2
284	1-[(4-amino-7-(2-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	376,1
285	1-[(4-amino-7-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	392,1
286	1-[(4-amino-7-(3-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	372,2
287	1-[(4-amino-7-(3-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	388,2
288	3-[4-amino-2-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]benzonitrilo	383,1
289	1-[(4-amino-7-(3-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	376,1
291	1-[(4-amino-7-(4-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	372,2
292	1-[(4-amino-7-(4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	388,2
294	1-[(4-amino-7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	360,0
295	1-[(4-amino-7-pirazol-1-il-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	348,1
296	1-[(4-amino-7-(4-metilpirazol-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	362,2
298	1-[(4-amino-7-(oxan-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	366,2
301	1-[(4-amino-7-(3-metilpirazol-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	362,2
302	1-[(4-amino-7-ciclohexil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	364,2
303	1-[1-(4-amino-7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)etil]pirrolidin-2-ona	374,1
304	1-[(4-amino-7-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	389,2
307	1-[(4-amino-7-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	377,1
308	1-[(4-amino-7-tiofen-3-il-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	364,1
309	1-[(4-amino-7-tiofen-2-il-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	364,1
315	2-[4-amino-2-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]benzonitrilo	383,2
316	1-[(4-amino-7-bromo-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]-4-fenilpirrolidin-2-ona	436,1
319	1-[(4-amino-7-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	389,2
320	1-[(4-amino-7-(2-cloropiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	393,1
321	1-[(4-amino-7-(4-cloropiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	393,1
324	1-[(4-amino-7-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	427,1
326	5-[4-amino-2-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]piridin-3-carbonitrilo	384,1
327	5-[4-amino-2-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]piridin-2-carbonitrilo	384,1
328	1-[(4-amino-7-(5-cloropiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	393,1
330	1-[(4-amino-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	377,1
331	1-[(4-amino-7-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	377,1
332	1-[(4-amino-7-cicloheptil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]pirrolidin-2-ona	378,2
333	1-[(4-amino-7-piridin-3-il-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil]-4-fenilpirrolidin-2-ona	435,2

Los compuestos representados en la Tabla 7 se hicieron de acuerdo con los procedimientos sintéticos anteriores.



Tabla 7.

Compuesto	Nombre	LC/MS [M <sup>+</sup> +H]	TR de LC	Método de LC
<b>463</b>	1-[[4-amino-1-etil-7-(tiofen-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]pirrolidin-2-ona	392,2	1,16 min	C
<b>465</b>	1-[[4-amino-1-etil-7-(1H-pirazol-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]pirrolidin-2-ona	376,2	0,98 min	C
<b>466</b>	1-[[4-amino-1-etil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]pirrolidin-2-ona	376,2	0,95 min	C
<b>469</b>	1-[[4-amino-1-(2-hidroxietil)-7-(tiofen-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]metil]pirrolidin-2-ona	408,0	1,16 min	A
Métodos de LC: A: Columna: Kinetex EVO, 3,0 mm × 50 mm, partículas de 2,6 µm; Fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: de B al 10 % a B al 95 % durante 2 min, después un mantenimiento de 0,79 en B al 95 %; Flujo: 1 ml/min; B: Columna: Kinetex EVO, 3,0 mm × 50 mm, partículas de 2,6 µm; Fase móvil A: agua con NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O al 0,03 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: de B al 10 % a B al 95 % durante 2 min, después un mantenimiento de 0,60 min en B al 95 %; Flujo: 1,2 ml/min; C: Columna: Express C18 2,1 mm × 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: de B al 5 % a B al 100 % durante 2 min, después un mantenimiento de 0,75 min en B al 100 %; Flujo: 0,8 ml/min				

Ejemplo 6: Ensayos biológicos.

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

Las células THP-1 se adquirieron en la Colección Americana de Cultivos Tipo y se subcultivaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 que contenía 10 % de FBS inactivado por calor, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomina (100 µg/ml), y se mantuvieron en la fase

10 logarítmica antes de la configuración experimental. Antes del experimento, las THP-1 se trataron con PMA (12-miristato 13-acetato de forbol) (10 µg/ml) durante 24 horas. El día del experimento se retiraron los medios y las células adheridas se trataron con tripsina durante 2 minutos, a continuación, las células se recogieron, se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se centrifugaron, se resuspendieron en FBS inactivado por calor al 2 % con RPMI a una concentración de  $1 \times 10^6$  células/ml, y se sembraron 100 µl en una placa de 96 pocillos. Los compuestos

15 se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron al medio de cultivo para lograr la concentración deseada (por ejemplo, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 o 0,1 µM). Las células se incubaron con compuestos durante 4 horas. Se recogió el sobrenadante libre de células y se evaluó la producción de IL-1β mediante ELISA. Se pasó un control de solo vehículo simultáneamente con cada experimento. La concentración final de DMSI fue 1 %. Los compuestos exhiben un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1β en células THP-1 diferenciadas con PMA.

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

Las células THP-1 se adquirieron en la Colección Americana de Cultivos Tipo y se subcultivaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 que contenía 10 % de FBS inactivado por calor, penicilina (100 unidades/ml), estreptomina (100 µg/ml), HEPES (10 mM) y piruvato de sodio (1 mM) y se mantuvieron en fase logarítmica antes de la configuración experimental. Antes del experimento, las

25 células THP-1 se trataron con PMA (12-miristato 13-acetato de forbol) (20 µg/ml) durante la noche. El día del experimento, se retiraron los medios y las células fijadas se trataron con tripsina durante 2 minutos, a continuación, las células se recogieron, se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se sedimentaron mediante centrifugación y se resuspendieron en FBS inactivado por calor al 2 % con RPMI a una concentración de 50.000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos. Se recogió el sobrenadante libre de células y se evaluó la producción de IL-1β mediante ELISA. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron al medio de cultivo para lograr la concentración deseada (por ejemplo, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 o 0,1 µM). Las células se incubaron con compuestos durante 2 horas. Se pasó un control de solo vehículo simultáneamente con cada experimento. La

35 concentración final de DMSI fue 1 %. Los compuestos exhiben un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1β en células THP-1 diferenciadas con PMA.

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

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

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

50.000 células en 50 µl/pocillo en medio RPMI con FBS al 2 %. Las células se sembraron en placas con una pipeta multicanal sobre las diluciones de compuestos en placas Grenier de 384 pocillos tratadas de cultivo tisular de fondo transparente negro (781090). Las placas se incubaron en una incubadora a 37 °C a 5 % de CO<sub>2</sub> durante 2 horas.

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

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

- 15 Se añadieron diluciones en serie de los compuestos en DMSO a placas de 384 pocillos de bajo volumen a 100 nl/pocillo usando un dispensador acústico ECHO 550 (Labcyte) para lograr una concentración de partida final de 10 µM en el ensayo.
- 20 La sangre completa venosa humana obtenida de donantes sanos se trató previamente con LPS (Invivogen, n.º cat. tlr1-eblps) a 1 ng/ml durante cuatro horas a 37 °C en una incubadora humidificada con aire al 95 %/5 % de CO<sub>2</sub>. Se añadió sangre preparada a la placa del compuesto y se incubó durante 4 horas adicionales a 37 °C. La IL-1beta en los sobrenadantes se midió usando el kit AlphaLISA (n.º cat. AL220) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los compuestos exhibieron un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1β. La CE<sub>50</sub> se determinó
- 25 utilizando sangre preparada pero no tratada como valor basal.

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

- 30 Los macrófagos de ratón inmortalizados derivados de ratones C57BL/6 se obtuvieron de Ericke Latz, Universidad de Bonn/Universidad de Massachusetts Worcester, MA. Las células se cosecharon usando tripsina al 0,05 % y se lavaron con PBS. Las células se sembraron en placas a 30.000 células por pocillo en 25 µl en DMEM (Gibco, 11965) suplementado con FBS al 2 % y se incubaron durante 10 minutos a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub>. 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 5 % de CO<sub>2</sub>.
- 35 Se añadieron diluciones en serie de los compuestos en DMSO a las células en placas de 384 pocillos de bajo volumen a 60 nl/pocillo utilizando un dispensador acústico ECHO 550 (Labcyte) para lograr la concentración de partida final de 50 µM en el ensayo y se incubaron con compuestos durante 2 horas adicionales a 37 °C a 5 % de CO<sub>2</sub>.
- 40 Después de la incubación durante 2 horas, las placas celulares se centrifugaron en la centrífuga durante 5 minutos a 1200 rpm. Usando el Felix (CyBio), Se transfirieron 8 µl del sobrenadante a placas blancas proxi de 384 pocillos de volumen bajo. (Perkin Elmer, 6008230). Se usó un kit IL1beta hTRF humano para analizar el sobrenadante (CISBIO, 62MIL1BPEH). Se siguieron las instrucciones del kit para preparar la curva estándar IL1Beta (los anticuerpos del kit se diluyeron a 1:40 en lugar de a 1:20 según las instrucciones del kit). Una vez combinado, los anticuerpos se
- 45 añadieron a las placas a 5 µl/pocillo. Las placas se sellaron y se incubaron a 4 °C durante la noche. Las placas se leyeron en Perkin Elmer EnVision a 665/615 nm utilizando el láser hTRF. A continuación, los datos se convirtieron a pg/ml de IL1 Beta. Los compuestos exhibieron un aumento relacionado con la dosis de la producción de IL-1β.

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

- 50 Células HEK-Blue humanas en crecimiento logarítmico que coexpresan un gen de TLR7 o TLR8 y un gen indicador SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada Invivogen, San Diego, CA) inducible por NF-kB/AP1 se añaden a pocillos individuales de una placa de 384 pocillos (15.000 células por 20 µl por pocillo) y se mantuvieron durante 24 horas a 37 °C, con 5 % de CO<sub>2</sub>. Los compuestos de ensayo o DMSO se distribuyen en pozos separados al día siguiente usando tecnología acústica de manipulación de líquidos (100 nl por pozo) y las células se incuban posteriormente
- 55 durante 18 horas a 37 °C, con 5 % de CO<sub>2</sub>. La producción de SEAP celular se mide usando un instrumento lector de placas Envision treinta minutos después de añadir el reactivo Quanti-Blue recién preparado (preparado siguiendo las instrucciones del fabricante; Invivogen, San Diego, CA) a las reacciones celulares HEK-Blue TLR Nf-kB-SEAP. Todos los valores de CE<sub>50</sub> (concentración eficaz semimáxima) se determinan utilizando un software de análisis de datos patentado. Valor de CE<sub>50</sub> normalizado = valor absoluto determinado al establecer el 100 % de Y<sub>máx</sub> utilizando un RLU
- 60 (unidad de luz relativa) del patrón de referencia de las células tratadas con 50 µM del patrón de referencia.

Farmacología *in vivo*

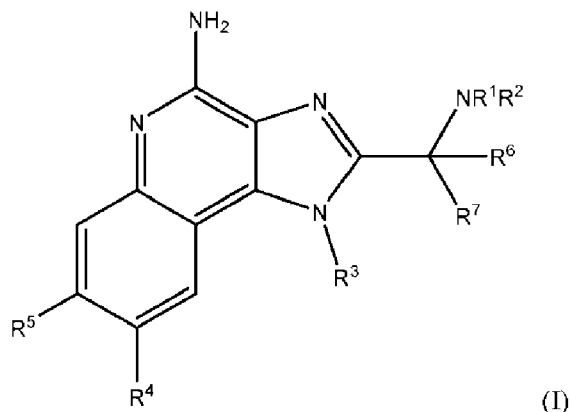
- 65 Se evalúa la eficacia *in vivo* de los compuestos en modelos de tumores singénicos preclínicos tales como MC38, CT26 y 4T1, respectivamente. Las líneas tumorales se implantan por vía subcutánea en ratones inmunocompetentes singeneicos. Para la ruta intratumoral (IT) de la administración del compuesto se utilizan modelos de tumor abscopal.

En el modelo abscopal, se inyecta a los ratones por vía subcutánea 0,1 ml de células ( $1 \times 10^7$  células/ml) en el flanco derecho e izquierdo respectivamente, utilizando una jeringa de tuberculina de 1 ml con una aguja de 25 g. Los animales con tumor se clasifican y asignan al azar cuando los tumores en cada lado alcanzan aproximadamente  $100 \text{ mm}^3$ . Los compuestos se administran mediante una inyección de IT en el flanco derecho a las dosis apropiadas y la frecuencia de dosificación, ya sea solos o en combinación con bloqueadores del punto de control, tales como anti-PD-1 y/o anti-CTLA4. Para los estudios combinados, los bloqueadores del punto de control se administran por vía intraperitoneal (IP) a dosis y frecuencia de dosificación óptimas. La eficacia se determina controlando los volúmenes tumorales del tumor inyectado y el tumor abscopal respectivamente.

- 5
- 10
- 15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

$R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye:

(a) 1-9 átomos de carbono de anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2  $R^f$  seleccionados independientemente, y

(b) 0-3 heteroátomos en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a  $R^1$  y  $R^2$ ), cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N( $R^e$ ), O y S; y

con la condición de que al menos uno de los 3-10 átomos en el anillo sea -C(O)-;

$R^3$  es:

(i) H;

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

(iii) X- $R^8$ , en donde X es un alquileo  $C_{1-6}$  no ramificado, y  $R^8$  es -OH, alcoxi  $C_{1-4}$ , -haloalcoxi  $C_{1-4}$ ,  $CO_2R^a$ ; -CONR<sup>c</sup> $R^d$ , ciano o -NR<sup>c</sup> $R^d$ ;

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

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

cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(i) hidrógeno;

(ii) halo;

(iii) ciano;

(iv) -C(=O)OH;

(v) -C(=O)OR<sup>a</sup>;

(vi) -C(=O)NR<sup>c</sup> $R^d$ ;

(vii) -(alquileo  $C_{0-3}$ )-cicloalquilo  $C_{3-10}$ , en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-4  $R^f$  seleccionados independientemente;

(viii) -(alquileo  $C_{0-3}$ )-heterociclilo que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N( $R^e$ ), O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-4  $R^f$  seleccionados independientemente;

(ix) -(alquileo  $C_{0-3}$ )-(arilo  $C_6-C_{10}$ ) opcionalmente sustituido con 1-4  $R^g$ ;

(x) -(alquileo  $C_{0-3}$ )-heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N( $R^e$ ), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3  $R^g$ ;

(xi) -Y-arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido con 1-4  $R^g$ , en donde Y es O, N( $R^e$ ) o S;

(xii) -Y-heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se

selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>, en donde Y es O, N(R<sup>e</sup>) o S;

(xiii) -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

(xiv) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

(xv) haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

(xvi) alcoxi C<sub>1-6</sub>;

(xvii) haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

(xviii) -S(O)<sub>1-2</sub>(R<sup>b</sup>);

(xix) -S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

(xx) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heterocicloalqueno que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;

cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>a</sup> es:

(i) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

(ii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;

(iii) -(alquileo C<sub>1-3</sub>)-heterociclo que incluye 3-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;

(iv) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-fenilo opcionalmente sustituido con 1-5 R<sup>g</sup> seleccionados independientemente; o

(v) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>b</sup> es: alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>, o heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>;

cada aparición de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>; o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo que incluye 3-8 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye: (a) 1-7 átomos de carbono de anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente; y (b) 0-3 heteroátomos en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>), que cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N(R<sup>e</sup>), O y S;

cada aparición de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, R<sup>a</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>(R<sup>b</sup>) y -C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo que incluye 3-8 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye: (a) 1-7 átomos de carbono de anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente; y (b) 0-3 heteroátomos en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>), que cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N(R<sup>e</sup>), O y S;

cada aparición de R<sup>e</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H; alquilo C<sub>1-4</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; fenilo; -C(=O)(alquilo C<sub>1-4</sub>); -C(=O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>); y -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>); en donde cada alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; cada cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente; y cada fenilo está opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>g</sup> seleccionados independientemente;

cada aparición de R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; haloalquilo C<sub>1-4</sub>; -OH; oxo; -F; -Cl; -N(R')(R''); -N(R')(C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>); alcoxi C<sub>1-4</sub>; haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; -C(=O)(alquilo C<sub>1-4</sub>); -C(=O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>); -C(=O)OH; -C(=O)N(R')(R''), -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>); ciano; heteroarilo que incluye 5-10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R<sup>g</sup>; y fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 R<sup>g</sup>; y en donde cada aparición de R' y R'' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada aparición de R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(i) halo;

(ii) ciano;

(iii) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

(iv) alqueno C<sub>2-6</sub>;

(v) alquino C<sub>2-6</sub>;

(vi) haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

- (vii) alcoxi C<sub>1-4</sub>;
- (viii) haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;
- (ix) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-4 alquilo C<sub>1-4</sub> seleccionados independientemente;
- (x) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heterociclilo que incluye 3-6 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-4 alquilo C<sub>1-4</sub> seleccionados independientemente;
- (xi) -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>);
- (xii) -NO<sub>2</sub>;
- (xiii) -OH;
- (xiv) -N(R')(R'');
- (xv) -N(R')(C(=O)alquilo C<sub>1-3</sub>);
- (xvi) -C(=O)(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- (xvii) -C(=O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- (xviii) -C(=O)OH, y
- (xix) -C(=O)N(R')(R'');

en donde cada aparición de R' y R'' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

cada aparición de R<sup>n</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -OH, -OBn, -F, -N(R')(R''), -N(R')(C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(R')(C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>), alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, -C(=O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>); -C(=O)OH, -C(=O)N(R')(R''), -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>); y ciano; en donde cada aparición de R' y R'' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y con la condición de que cuando R<sup>8</sup> es NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman heterociclilo que incluye 3-10 átomos en el anillo, entonces ninguno de los átomos en el anillo del heterociclilo formado a partir de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea S; con la condición de que cuando R<sup>8</sup> es NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman heterociclilo, entonces el heterociclilo formado a partir de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no incluya 5 átomos en el anillo.

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

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye:

- (a) de 3 a 5 átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente; y
- (b) de 0 a 1 heteroátomo en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>), que se selecciona independientemente entre: N, N(R<sup>e</sup>), O y S; y

con la condición de que uno de los 5 a 6 átomos en el anillo sea -C(O)-; R<sup>3</sup> es:

- (i) H;
- (ii) alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir;
- (iii) X-R<sup>8</sup>, en donde X es un alquileo C<sub>1-6</sub> no ramificado, y R<sup>8</sup> es -OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, ciano o -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;
- (iv) (alquileo C<sub>1-3</sub>)-(arilo C<sub>6-10</sub>), en donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; o
- (v) (alquileo C<sub>1-3</sub>)-heteroarilo que incluye 5-6 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1-4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre N, N(R<sup>e</sup>), O y S, y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre:

- (i) H;
- (ii) halo;
- (iii) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;
- (iv) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heterociclilo que incluye de 3 a 10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1 a 3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre: N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R<sup>f</sup>;
- (v) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-(arilo C<sub>6-10</sub>) opcionalmente sustituido con 1 a 4 R<sup>g</sup>;
- (vi) -(alquileo C<sub>0-3</sub>)-heteroarilo que incluye de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1 a 4 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup>;

- (vii) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; y  
 (viii) -(alquilenos C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilenos C<sub>4-10</sub>, en donde el cicloalquilenos está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup>;

cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir;

R<sup>a</sup> es:

- (i) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>h</sup>; o  
 (ii) -(alquilenos C<sub>0-3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup>;

R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

cada aparición de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada aparición de R<sup>e</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada aparición de R<sup>f</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, F, Cl, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 R<sup>g</sup>;

cada aparición de R<sup>g</sup> es independientemente halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; y

cada aparición de R<sup>h</sup> es independientemente -OH, F, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> o ciano.

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

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye:

- (a) de 3 a 5 átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente, y  
 (b) de 0 a 1 heteroátomo en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>), que se selecciona independientemente entre: N, N(R<sup>e</sup>), O y S; y

con la condición de que uno de los átomos en el anillo sea -C(O)-;

R<sup>3</sup> es: H, alquilo C<sub>1-2</sub> sin sustituir, X-R<sup>8</sup>, en donde X es un alquilenos C<sub>1-6</sub> no ramificado, y R<sup>8</sup> es CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> o -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>4</sup> es independientemente H o halo;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre:

- (i) H;  
 (ii) halo;  
 (iii) cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;  
 (iv) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup>; y  
 (v) heteroarilo que incluye de 5 a 9 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1 a 3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre: N, N(R<sup>e</sup>), O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup>;  
 (vi) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; y  
 (vii) cicloalquilenos C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup>.

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

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo saturado o insaturado que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde el anillo incluye:

- (a) de 3 a 5 átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente, y  
 (b) de 0 a 1 heteroátomo en el anillo (además del átomo de nitrógeno unido a R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>), que se selecciona independientemente entre: N, N(R<sup>e</sup>) y O; y

con la condición de que uno de los átomos en el anillo sea -C(O)-;

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-2</sub> o X-R<sup>8</sup>, en donde X es un alquilenos C<sub>2-6</sub> no ramificado, y R<sup>8</sup> es CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>);

R<sup>4</sup> es H;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre:

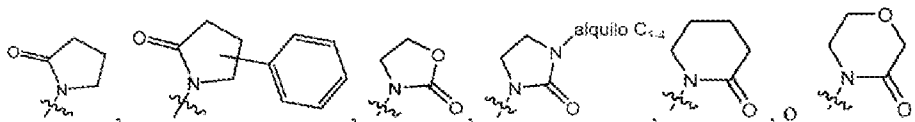
- (i) halo;  
 (ii) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 R<sup>f</sup> seleccionados independientemente;  
 (iii) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup>;  
 (iv) heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos en el anillo, en donde cada uno de los 1 a 3 átomos en el anillo se selecciona independientemente entre: N, NH, O y S, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>g</sup>;

cada aparición de R<sup>f</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, F, Cl, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>,

ciano o fenilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

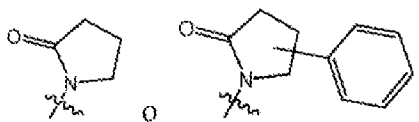
5  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman



10  $R^3$  es H, alquilo  $C_{1-2}$  sin sustituir o  $X-R^8$ , en donde X es un alquilenos  $C_{2-4}$  no ramificado, y  $R^8$  es  $CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ );  
 $R^4$  es H;  
 $R^5$  es independientemente Br, cicloalquilo  $C_{6-7}$ , (fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo  $C_{1-2}$ , alcoxi  $C_{1-2}$  y CN) o (un heteroarilo seleccionado entre pirazolilo, tienilo y piridilo, en donde cada uno de los heteroarilos está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo  $C_{1-2}$ , alcoxi  $C_{1-2}$  y CN);  
15  $R^6$  es H o alquilo  $C_{1-2}$  sin sustituir; y  
 $R^7$  es H.

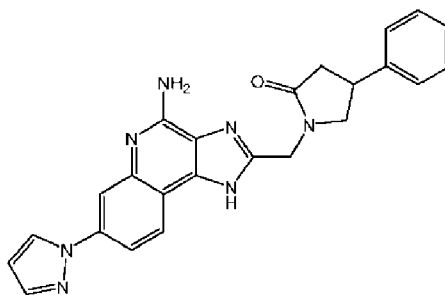
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:

20  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman



25  $R^3$  es H;  
 $R^4$  es H;  
 $R^5$  es independientemente Br, ciclohexilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, (fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre F, Cl,  $CH_3$ ,  $OCH_3$  y CN) o (pirid-3-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre F y Cl);  
 $R^6$  es H o  $CH_3$ ; y  
30  $R^7$  es H.

7. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona entre:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

45 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto, preferiblemente en donde el cáncer se selecciona entre leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical,



- sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer del apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo, carcinoma basocelular, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumores bronquiales, tumor carcinoide, tumor cardíaco, cáncer de cuello uterino, cordoma, leucemia linfocítica crónica, neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer de endometrio,
- 5 ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer de hipofaringe, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia mielógena crónica, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de boca, cáncer oral,
- 10 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 vaginal y cáncer vulvar.
11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el cáncer es un cáncer refractario, o en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.
- 15 12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde el compuesto se administra junto con uno o más terapias adicionales contra el cáncer, preferiblemente en donde la una o más terapias adicionales contra el cáncer comprenden cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia con toxinas, inmunoterapia, crioterapia o terapia génica, o una combinación de las mismas.
- 20 13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la terapia adicional contra el cáncer comprende uno o más agentes seleccionados entre cisplatino, carboplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, oxaliplatino, azatioprina, mercaptopurina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, taxol, paclitaxel, docetaxel, irinotecán, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, leuprolidina, goserelina, triptorelina,
- 30 histrelina, bicalutamida, flutamida, nilutamida, abciximab, adalimumab, alemtuzumab, atlizumab, basiliximab, belimumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, canakinumab, cetuximab, certolizumab pegol, daclizumab, denosumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, golimumab, ibritumomab tiuxetano, infliximab, ipilimumab, muromonab-CD3, natalizumab, ofatumumab, omalizumab, palivizumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tocilizumab, tositumomab, trastuzumab, interleucina-2, indoleamina 2,3-dioxigenasa, IL-10, factor de crecimiento transformante  $\beta$ , CD39, CD73 adenosina-CD39-CD73 y CXCR4-CXCL12.
- 35 14. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición para su uso de la reivindicación 13, en donde la terapia adicional contra el cáncer comprende uno o más agentes seleccionados entre urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, MEDI4736, avelumab, PDR001, BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, bavituximab, CC-90002, bevacizumab y MNRP1685A.
- 40 15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en donde el compuesto se administra por vía intratumoral o en donde el compuesto se administra por vía sistémica.
- 45