

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 964**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2019** **PCT/US2019/046592**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2020** **WO20037092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2019** **E 19759842 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024** **EP 3837015**

54 Título: **Moduladores de NLRP3 derivados de imidazo[4,5-c]quinolina**

30 Prioridad:

16.08.2018 US 201862764900 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.07.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ZHANG, YONG y
GAVAL, ASHVINIKUMAR V.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 974 964 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de NLRP3 derivados de imidazo[4,5-c]quinolina

5 **Campo técnico**

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

15 **Antecedentes**

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

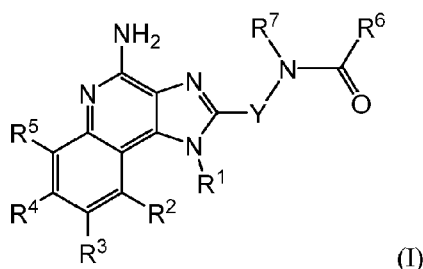
Las NLRP representan una subfamilia de NLR que incluyen un dominio Pirina y están constituidas por proteínas tales como NLRP1, NLRP3, NLRP4, NLRP6, NLRP7 y NLRP12. Se cree que las NLRP están implicadas en la formación de complejos multiproteínicos denominados inflammasomas (véase, por ejemplo, Chaput, 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 similar a speck asociada a la apoptosis que contiene un dominio CARD (ASC, por sus siglas en inglés) y pro-caspasa-1 F (véase, por ejemplo, Bauemfeind, F y Hornung, V. "Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome", *EMBO Molecular Medicine*, 5(6):814-826, (2013)).

Uno de dichos inflammasomas está formado por el armazón NLRP3, el adaptador ASC y la pro-caspasa-1 (véase, por ejemplo, Hirota, J. A., *et al.*, "The airway epithelium nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3 inflammasome is activated by urban particulate matter", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(4): 1116.e6-1 125.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 (véase anteriormente). Se cree que el inflammasoma NLRP3 media la conversión dependiente de la caspasa-1 de pro-IL-1 β y pro-IL-18 a IL-1 β e IL-18. Además, la IL-1 β y la IL-18 tienen potencial en el tratamiento de diversos tipos de cáncer (véase, por ejemplo, Chen, L-C. *et al.*, *EMBO Mol Med.*, 4(12):1276-1293 (2012) y Tse, B. W-C. *et al.*, *PLoS One*, 6(9):e24241 (2011)). Se ha demostrado que la IL-18 anula la resistencia a los inhibidores de los puntos de control en modelos tumorales en animales de cáncer de colon (véase, por ejemplo, Ma, Z. *et al.*, *Clin. Cancer Res.* Enero de 11. (2016) DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1655).

El documento WO 2017/184746 desvela entidades químicas que modulan NLRP3 que son útiles para tratar una afección, enfermedad o trastorno en los que una disminución de la actividad de NLRP3 contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la afección, enfermedad o trastorno en un sujeto.

45 **Sumario**

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



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

También están dentro del alcance de la invención las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros y solvatos de los compuestos de Fórmula (I).

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

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

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

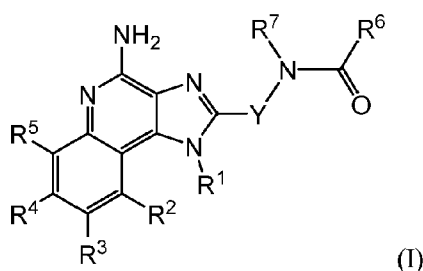
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más agentes.

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

Descripción detallada

COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



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

R¹ es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 halógenos;

R², R³ y R⁵, en cada aparición, se seleccionan independientemente de: H, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R⁴ es independientemente un heteroarilo de 5 miembros que incluye 1-4 átomos de anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, N(R^a), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0-3 R^b;

R⁶ es independientemente un heterociclilo que incluye de 5 a 6 átomos de anillo, en donde de 1 a 3 átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente de N(R^c), O y S, en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 3 R^d; o heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos de anillo, en donde de 1 a 4 átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente de N, N(R^c), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d;

R⁷ es independientemente H o alquilo C₁₋₄;

Y es independientemente alquileno C₁₋₃;

R^a y R^c, en cada aparición, se seleccionan independientemente de: H y alquilo C₁₋₄; y

R^b y R^d, en cada aparición, se seleccionan independientemente de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

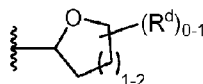
En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en donde:

R¹ es independientemente cicloalquilo C₃₋₄;

R², R³ y R⁵, en cada aparición, se seleccionan independientemente de: H, halógeno y alquilo C₁₋₄;

R⁴ es independientemente pirazolilo, tienilo o isotiazolilo;

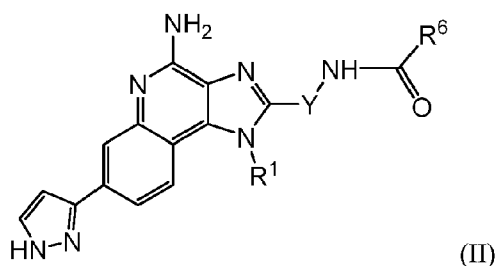
R⁶ se selecciona independientemente de: tiazolilo sustituido con 0 a 2 R^d, piridilo sustituido con 0 a 2 R^d, y



Y es independientemente alquileno C₁₋₂; y

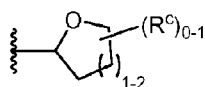
R^d, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En un tercer aspecto, dentro del alcance del primer o del segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II):



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

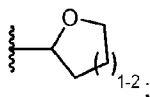
- 5 R^1 se selecciona independientemente de: ciclopropilo y ciclobutilo;
 R^6 se selecciona independientemente de: tiazolilo sustituido con 0 a 2 R^d , piridilo sustituido con 0 a 2 R^d , y



- 10 ;
 Y es independientemente $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; y
 R^d es, en cada aparición, independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

- 15 En otro aspecto, dentro del alcance del primer o del segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

R^1 es independientemente ciclopropilo o ciclobutilo;
 R^6 se selecciona independientemente de: tiazolilo sustituido con 0 a 1 R^d , piridilo sustituido con 0 a 1 R^d , y



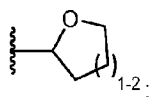
- 20 ;
 Y es independientemente $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; y
 R^d es independientemente F, Cl u OCH_3 .

- 25 En otro aspecto, dentro del alcance del primer o del segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

- 30 R^1 se selecciona independientemente de: ciclopropilo y ciclobutilo;
 R^6 es independientemente tiazolilo sustituido con 0 a 1 R^d o piridilo sustituido con 0 a 1 R^d ;
 Y es independientemente $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; y
 R^d es independientemente F, Cl u OCH_3 .

- 35 En otro aspecto, dentro del alcance del primer o del segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

R^1 se selecciona independientemente de: ciclopropilo y ciclobutilo;
 R^6 es independientemente



- 40 ;
 Y es independientemente $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; y
 R^d es independientemente F, Cl u OCH_3 .

- 45 En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ejemplificados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

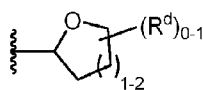
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos o un único compuesto de los ejemplos representados dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores.

En algunas realizaciones, cicloalquilo C₃₋₄. En algunas realizaciones, R¹ es independientemente ciclopropilo o ciclobutilo. En otras realizaciones, R¹ es ciclopropilo. En otras realizaciones, R¹ es ciclobutilo.

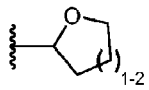
- 5 En algunas realizaciones, R², R³ y R⁵ se seleccionan independientemente de: H, halógeno y alquilo C₁₋₄. En otras realizaciones, R² es independientemente H, halógeno o alquilo C₁₋₄. En otras realizaciones, R² es H o halógeno. En otras realizaciones, R² es H. En otras realizaciones, R² es halógeno. En otras realizaciones, R² es alquilo C₁₋₄. En otras realizaciones, R³ es independientemente H, halógeno o alquilo C₁₋₄. En otras realizaciones, R³ es H o halógeno. En otras realizaciones, R³ es H. En otras realizaciones, R³ es halógeno. En otras realizaciones, R³ es alquilo C₁₋₄. En otras realizaciones, R⁵ es independientemente H, halógeno o alquilo C₁₋₄. En otras realizaciones, R⁵ es H o halógeno.
- 10 En otras realizaciones, R⁵ es H. En otras realizaciones, R⁵ es halógeno. En otras realizaciones, R⁵ es alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, R⁴ es independientemente pirazolilo, tienilo o isotiazolilo. En otras realizaciones, R⁴ es pirazolilo. En otras realizaciones, R⁴ es tienilo. En otras realizaciones, R⁴ es isotiazolilo.

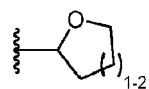
- 15 En algunas realizaciones, R⁶ es independientemente tiazolilo sustituido con 0 a 2 R^d, piridilo sustituido con 0 a 2 R^d, o



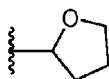
- 20 . En otras realizaciones, R⁶ es independientemente tiazolilo sustituido con 0 a 1 R^d, piridilo sustituido con 0 a 1 R^d, o



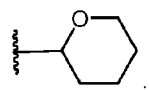
- 25 En otras realizaciones, R⁶ es tiazolilo sustituido con 0 a 1 R^d o piridilo sustituido con 0 a 1 R^d. En otras realizaciones, R⁶ es tiazolilo sustituido con 0 a 1 R^d. En otras realizaciones, R⁶ es tiazolilo sustituido con 0 a 1 R^d. En otras realizaciones, R⁶ es



- 30 . En otras realizaciones, R⁶ es



- . En otras realizaciones, R⁶ es



- 35 En algunas realizaciones, Y es alquilenos C₁₋₂. En otras realizaciones, Y es -CH₂-. En otras realizaciones, Y es -CH₂CH₂-.

- 40 El experto en la materia reconocerá que algunas estructuras químicas descritas en el presente documento pueden estar representadas en papel por una o más formas de resonancia; o pueden existir en una o más formas tautoméricas, incluso cuando cinéticamente, el experto reconoce que dichas formas tautoméricas representan únicamente una parte muy pequeña de una muestra de un compuesto o compuestos de este tipo. Dichos compuestos se contemplan claramente dentro del alcance de la presente divulgación, aunque dichas formas de resonancia o tautómeros no estén representados explícitamente en el presente documento.
- 45

OTROS ASPECTOS Y REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

incluye una o más células que comprenden NLRP3 (por ejemplo, célula 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 tenga una enfermedad en la que un aumento de la señalización de NLRP3 pueda corregir una deficiencia en la actividad inmunitaria innata que contribuya a la patología y/o los síntomas y/o la progresión de la enfermedad (por ejemplo, el cáncer; por ejemplo, un cáncer refractario).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar una afección, enfermedad o trastorno en el que una disminución de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado a la señalización reprimida o alterada de NLRP3) contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o a la 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 (o es resistente) al tratamiento del cáncer. El cáncer refractario también se conoce como cáncer resistente.

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

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

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

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

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

La entidad química puede administrarse en combinación con una o más terapias contra el cáncer adicionales (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 uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más) agentes antineoplásicos adicionales. Se seleccionan ejemplos no limitantes de agentes antineoplásicos adicionales (agentes quimioterápicos) 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 hormona luteinizante; por ejemplo, leuprolidina, goserelina, triptorelina, histrelin, bicalutamida, flutamida y/o nilutamida); un anticuerpo (por ejemplo, abciximab, adalimumab, alemtuzumab, atlizumab, basiliximab, belimumab, bevacizumab, breximumab, vedotina, canakinumab, cetuximab, ceertolizumab pegol, daclizumab, denosumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, golimumab, ibritumomab tiuxetano, infliximab, ipilimumab, muromonab-CD3, natalizumab, ofatumumab, omalizumab, palivizumab, panitumab, ranibizumab, rituximab, tocilizumab, tositumomab y/o trastuzumab); un agente antiangiogénico; una citocina; un agente trombótico; un agente inhibidor del crecimiento; un agente antihelmíntico; y un inhibidor del punto de control inmunitario que se refiere a un receptor del punto de control inmunitario seleccionado de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, inmunoglobulina de linfocitos T y mucina 3 (TIM3 o HAVCR2), galectina 9 - TIM3, fosfatidilserina - TIM3, proteína del gen de activación de linfocitos 3 (LAG3), MHC de clase II - LAG3, ligando de 4-1BB-4-1BB, 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 de ICOS-ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, butirofilinas, que incluyen BTNL2, la familia Siglec, miembros de las familias TIGIT y PVR, KIR, ILT y LIR, NKG2D y NKG2A, MICA y MICB, CD244, CD28,

CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, fosfatidilserina, TIM3, fosfatidilserina - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, neuropilina, CD160, CD30 y CD155 (por ejemplo, CTLA-4 o PD1 o PD-L1) y otros agentes inmunomoduladores, tales como la interleucina-2 (IL-2), la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), IL-10, factor de crecimiento transformante- β (TGF β), CD39, CD73 Adenosina-CD39-CD73 y CXCR4-CXCL12.

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

10 Los ejemplos no limitantes de cáncer incluyen leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer de apéndice, tumor teratoide/rabdoide, 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, neoplasia mieloproliferativa crónica, 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 hipofaríngeo, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer laríngeo, 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 de recto, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de testículo, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, cáncer de vagina y cáncer de vulva.

Puede haberse identificado que el mamífero 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, carbunco, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por astrovirus, babesiosis, infección por *Bacillus cereus*, neumonía bacteriana, vaginosis bacteriana, infección por *Bacteroides*, balantidiasis, infección por *Baylisascaris*, infección por el virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, blastomicosis, fiebre hemorrágica boliviana, botulismo, fiebre hemorrágica brasileña, brucelosis, placa bubónica, infección por *Burkholderi*, úlcera de Buruli, infección por *Calicivirus*, campylobacteriosis, 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, ehrliquisis, enterobiasis, infección por *Enterococcus*, infección por *Enterovirus*, tífus epidémico, infección por eritema, exantema súbito, fasciolopsiasis, fasciolosis, insomnio familiar fatal, filariasis, intoxicación alimentaria por *Clostridium myonecrosis*, infección amebiana de vida libre, infección por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa, geotricosis, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, giardiasis, muermo, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal, infección por estreptococos del Grupo A, infección por estreptococos del Grupo B, infección por *Haemophilus influenzae*, enfermedad de mano, pie y 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, 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, tífus murino, neumonía por micoplasma, micetoma, miasis, conjuntivitis neonatal, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, nocardiosis, oncocercosis, paracoccidioidomicosis, paragonimiasis, pasteurelosis, pediculosis capilar, pediculosis corporal, pediculosis púbica, 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, sepsis, shigelosis, culebrilla, viruela, esporotricosis, intoxicación alimentaria por estafilococos, infecciones por estafilococos, estrongiloidiasis, panencefalitis esclerosante subaguda, sífilis, teniasis, tétanos, tiña de la barba, tiña de la cabeza, tiña corporal, tiña inguinal, tiña de la mano, tiña negra, pie de atleta, onicomycosis, tiña versicolor, toxocariasis, tracoma, toxoplasmosis, triquinosis, tricomoniasis, tricuriasis, tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea, infección por *Ureaplasma urealyticum*, fiebre del valle, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía vírica, fiebre del Nilo Occidental, tiña blanca, infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla y cigomicosis.

65 La entidad química se puede administrar por vía intratumoral.

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

5 Los métodos pueden incluir además identificar el sujeto.


Otras realizaciones incluyen las descritas en la Descripción Detallada y/o en las reivindicaciones.

Definiciones

10 Para facilitar la comprensión de la divulgación que se expone en el presente documento, se definen a continuación varios términos adicionales. Generalmente, la nomenclatura utilizada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descritos en el presente documento son los bien conocidos y empleados habitualmente en la técnica. A menos que se definan de otra manera, todos los términos
15 técnicos y científicos utilizados 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

50 Generalmente, 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 Ra/Ri y puede provocar un efecto de saturación "máximo". Un agonista parcial, cuando se une al receptor, proporciona una respuesta que es menor que la desencadenada por un agonista completo (por ejemplo, un agonista endógeno). Por lo tanto, la Ra/Ri para un agonista parcial es menor que para un agonista completo. Sin
55 embargo, la potencia de un agonista parcial puede ser mayor o menor que la del agonista completo.

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 esté tratando.

60 "PAF" se refiere a un principio activo farmacéutico.

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 presenta actividad como
65 agente de desacoplamiento mitocondrial o una sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocrystal del mismo;

por ejemplo, un compuesto, tal como niclosamida o una sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocrystal del mismo; por ejemplo, un compuesto, tal como un análogo de niclosamida, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocrystal del mismo) 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. Una cantidad "eficaz" adecuada en cualquier caso individual se determina usando cualquier técnica adecuada, tal como un estudio de aumento a escala de la dosis.

El término "excipiente" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, portador, disolvente o material de encapsulación. Cada componente puede ser "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser 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, Reino Unido (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 Ratón, PLF, (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 anula 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 diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares o mediante otros métodos previamente determinados. La sal farmacológicamente aceptable no está específicamente limitada en la medida en que pueda usarse en medicamentos. Los ejemplos de una sal que los compuestos descritos en el presente documento forman con una base incluyen los siguientes: sales de los mismos con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales de los mismos con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales de los mismos con aminoácidos básicos, tales como lisina y ornitina; y sal de amonio. Las sales pueden ser sales de adición de ácido, que se ejemplifican específicamente por sales de adición de ácido con los siguientes: ácidos minerales, tales como 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 portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen en la técnica múltiples técnicas de administración de un compuesto, incluyendo, pero sin limitación: administración rectal, oral, intravenosa, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

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

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

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

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

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

- 10 El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halo seleccionado independientemente.

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

- 15 El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", tiene por objeto incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi.

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

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

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

- 35 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 donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente, y en donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en donde al menos uno de los anillos condensados que comprende un radical bicíclico o tricíclico es aromático, por ejemplo, tetrahidronaftilo. Los ejemplos de grupos arilo también incluyen fenilo, naftilo y similares.

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

- 45 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 de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente, y en donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en donde al menos uno de los anillos condensados que comprenden un radical bicíclico o tricíclico es aromático (pero no tiene que ser un anillo que contiene un heteroátomo, por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo también incluyen piridilo, furilo o furanilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo o tienilo, quinolinilo, indolilo, tiazolilo y similares.

- 55 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 de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y similares. El término "heterocicloalquileno" se refiere a un heterociclilo divalente.

- 65 Además, los átomos que forman los compuestos de las presentes realizaciones tiene por objeto incluir todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, como se usan 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 de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción 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.

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 modulan (por ejemplo, agonizan o agonizan parcialmente) NLRP3 y que pueden ser útiles, por ejemplo, para tratar una afección, enfermedad o trastorno en el que un aumento en la señalización de NLRP3 puede corregir una deficiencia en la actividad inmune innata (por ejemplo, una afección, enfermedad o trastorno asociado a una respuesta inmunitaria insuficiente) que 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).

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

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

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

Las entidades químicas pueden administrarse en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores 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 farmacéuticas tales como Tweens, poloxámeros u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica 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, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno 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 usarse para potenciar el suministro de compuestos descritos en el presente documento. Pueden prepararse formas farmacéuticas o composiciones que contienen una entidad química como se describe en el presente documento en el intervalo del 0,005 % al 100 % con el resto compuesto por un excipiente no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener el 0,001 %-100 % de una entidad química proporcionada en el presente documento, en una realización, el 0,1-95 %, en otra realización, el 75-85 %, en una realización adicional, el 20-80 %. Los procedimientos específicos de preparación de dichas formas farmacéuticas son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 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 pueden administrarse a un sujeto que lo necesite mediante cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables incluyen, pero sin limitación, bucal, cutánea, endocervicouterina, endosinusal, endotraqueal, entérica, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intrameningea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasínusal, intraespinal, intrasínovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosa, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal. Una vía de administración preferida es la parenteral (por ejemplo, intratumoral). Una vía de administración preferida es la sistémica.

Las composiciones pueden formularse para la administración parenteral, por ejemplo, formuladas para inyección por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o incluso intraperitoneal. Normalmente, dichas composiciones pueden prepararse como inyectables, ya sea en forma de soluciones o suspensiones líquidas; también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para su uso en la preparación de soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido

antes de la inyección; y las preparaciones también pueden emulsionarse. Los expertos en la materia conocerán la preparación de dichas formulaciones a la luz de la presente divulgación.

Las formas farmacéuticas adecuadas para su uso inyectable pueden incluir 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 portador 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, usando un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, se preferirá incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. 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.

Pueden prepararse soluciones inyectables estériles incorporando los compuestos activos en la cantidad necesaria en el disolvente apropiado con otros diversos ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, 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 usarse en la composición rectal en forma de gel, crema, enema o supositorio rectal, incluyen, sin limitación, uno cualquiera o más de glicéridos de manteca de cacao, polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG (como pomadas de PEG), glicerina, gelatina glicerina, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, vaselina, lanolina anhidra, aceite de hígado de tiburón, sacarinato de sodio, mentol, aceite de almendras dulces, sorbitol, benzoato de sodio, SBN anóxido, 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.

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

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

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, la entidad química se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato 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, polivinilpirrolidona, 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 las 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 adoptar la forma de una forma farmacéutica unitaria, tal como una píldora o un comprimido y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con una entidad química proporcionada en el presente documento, un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico 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 farmacéutica sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) se encapsula en una cápsula (cápsula a base de gelatina o celulosa). También se contemplan formas farmacéuticas unitarias en las que una o más entidades químicas 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 farmacéuticas 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. Se conocen bien diversos conservantes e incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico.

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

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

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

Otros ejemplos incluyen técnicas de direccionamiento al IG inferior. Para dirigirse a diversas regiones del tracto intestinal, hay disponibles varios revestimientos y excipientes entéricos/sensibles al pH. Estos materiales normalmente son polímeros que se diseñan para disolverse o erosionarse en intervalos de pH específicos, seleccionados basándose en la región GI deseada de liberación del fármaco. Estos materiales también actúan para proteger los fármacos lábiles a los ácidos del fluido gástrico o limitar la exposición en los casos en que el ingrediente activo puede irritar el tracto GI 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 farmacéuticas que responden a la flora local en el tracto GI, Cápsula de suministro en colon controlada por presión y Pulsincap.

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

Las composiciones tópicas pueden incluir pomadas y cremas. Las pomadas son preparaciones semisólidas que se basan normalmente en vaselina u otros derivados del petróleo. Las cremas que contienen el agente activo seleccionado son normalmente emulsiones viscosas líquidas o semisólidas, con frecuencia de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases de crema normalmente son lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase 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, por lo general, 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 de pomada 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 a base de poli(D,L-láctico-co-glicólico) [PLGA] o a base de 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 materia médica puede determinar 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 pueden administrarse en una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg).

Pautas

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, un día sí y un día no, 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 período de administración de un compuesto descrito en el presente documento es durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. Un período durante el que se detiene la administración puede ser durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. Un compuesto terapéutico puede administrarse a un individuo durante un período de tiempo seguido de un período de tiempo separado. Un compuesto terapéutico puede administrarse durante un primer período y un segundo período después del primer período, con la administración detenida durante el segundo período, seguido de un tercer período en el que se inicia la administración del compuesto terapéutico y después un cuarto período después del tercer período en el que se detiene la administración. El período de administración de un compuesto terapéutico seguido de un período en el que se detiene la administración puede repetirse durante un período de tiempo determinado o indeterminado. Un período de administración puede ser de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. Un período durante el que se detiene la administración puede ser durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

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

Indicaciones

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

Los ejemplos no limitantes de cáncer incluyen: leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer de apéndice, tumor teratoide/rabdoide, 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, neoplasia mieloproliferativa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer del conducto biliar, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, esteseoneuroblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células

germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer hipofaríngeo, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer laríngeo, 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 de recto, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de testículo, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, cáncer de vagina y cáncer de vulva.

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

Se conocen bien en la técnica métodos para diagnosticar a un sujeto como que tiene un cáncer o para identificar un mamífero como que tiene un cáncer. Por ejemplo, un profesional de la medicina (por ejemplo, un médico, un ayudante de médico o un técnico) puede diagnosticar el cáncer en un mamífero observando uno o más síntomas de cáncer en un mamífero. Los ejemplos no limitantes de síntomas de cáncer incluyen: fatiga, bulto o zona de engrosamiento que se percibe 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 problemas para respirar, dificultad para tragar, ronquera, indigestión persistente o malestar después de comer, dolor articular persistente inexplicable, fiebres o sudores nocturnos persistentes inexplicables y hemorragias o hematomas inexplicables. Los métodos de diagnóstico de un sujeto como que tiene un cáncer o para identificar a un sujeto como que tiene un cáncer pueden incluir además realizar uno o más ensayos de diagnóstico (por ejemplo, realizar uno o más ensayos de diagnóstico en una biopsia o una muestra de sangre).

Un sujeto puede ser un sujeto que tiene un cáncer, un sujeto al que se le ha diagnosticado que tiene un cáncer, o un sujeto que se ha identificado como que tiene un cáncer que no ha respondido a un tratamiento administrado previamente para el cáncer. Se conocen en la técnica ensayos de diagnóstico para diagnosticar a un sujeto como que tiene un cáncer o identificar a un mamífero como que tiene un cáncer.

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

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

El sistema inmunitario innato se refiere a una parte del sistema inmunitario que consiste en células que reaccionan a las amenazas para el organismo, como las infecciones o el cáncer, de forma no específica a los antígenos y estimulan el sistema inmunitario específico de antígenos adaptativo. En general, la eliminación completa de la amenaza y la protección duradera (=inmunidad) requieren la actividad del sistema inmunitario específico de antígenos adaptativo que, a su vez, depende de la estimulación del sistema inmunitario innato.

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

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

La resistencia a la inhibición del punto de control de los linfocitos T se refiere a la progresión del cáncer en la terapia o a la falta de respuesta en los 6 meses siguientes a 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.

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

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

Además de la inmunohistoquímica para cuantificar los linfocitos T CD8+ en las muestras de ensayo de biopsia, la expresión de los genes producidos por los linfocitos T CD8+, como el interferón- γ , puede medirse mediante la

cuantificación del ARNm usando, por ejemplo, la secuenciación de próxima generación, e informar sobre la infiltración de linfocitos T CD8+. Diversos grupos están desarrollando umbrales para la infiltración baja y alta de linfocitos T CD8+ mediante técnicas de cuantificación de ARNm por inmunohistoquímica y tienen en cuenta el espectro de la infiltración de linfocitos T CD8+ en los distintos tipos de cáncer, así como en cánceres específicos.

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

10 Los ejemplos no limitantes de enfermedad infecciosa incluyen: infección por *Acinobacter*, actinomicosis, enfermedad del sueño africana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, amibiasis, anaplasmosis, carbunco, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por astrovirus, babesiosis, infección por *Bacillus cereus*, neumonía bacteriana, vaginosis bacteriana, infección por *Bacteroides*, balantidiasis, infección por *Baylisascaris*, infección por el virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, blastomicosis, fiebre hemorrágica boliviana, botulismo, fiebre hemorrágica brasileña, brucelosis, placa bubónica, infección por *Burkholderi*, úlcera de Buruli, infección por *Calicivirus*, campobacteriosis, candidiasis, enfermedad por
15 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, ehrliquiosis, 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 amebiana de vida libre, infección por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa, geotricosis, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, giardiasis, muermo, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal, infección por estreptococos del Grupo A, infección por estreptococos del Grupo B, infección por *Haemophilus influenzae*, enfermedad de mano, pie y 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, 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 meningo cólica, metagonimiasis, microsporidiosis, molusco contagioso, viruela del mono, paperas, tifus murino, neumonía por micoplasma, micetoma, miasis, conjuntivitis neonatal, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, nocardiosis, oncocercosis, paracoccidioidomicosis, paragonimiasis, pasteurelosis, pediculosis capilar, pediculosis corporal, pediculosis púbica, 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, sepsis, shigelosis, culebrilla, viruela, esporotricosis, intoxicación alimentaria por estafilococos, infecciones por estafilococos, strongiloidiasis, panencefalitis esclerosante subaguda, sífilis, teniasis, tétanos, tiña de la barba, tiña de la cabeza, tiña corporal, tiña inguinal, tiña de la mano, tiña negra, pie de atleta, onicomicosis, 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, tiña blanca, infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla y cigomicosis.

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

Terapia de combinación

65 La presente divulgación contempla tanto pautas monoterapéuticas como pautas de terapia combinada.

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

- 5 Los métodos descritos en el presente documento pueden incluir además administrar una o más terapias adicionales contra el cáncer.

10 La una o más terapias contra el cáncer adicionales 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 las mismas. La inmunoterapia incluye, 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.

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

La terapia contra el cáncer adicional puede comprender (agente quimioterápico) un resto inmunomodulador, por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunitario. El inhibidor del punto de control inmunitario puede dirigirse a un receptor del punto de control inmunitario seleccionado de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, inmunoglobulina de linfocitos T y mucina 3 (TIM3 o HAVCR2), galectina 9 - TIM3, fosfatidilserina - TIM3, proteína del gen de activación de linfocitos 3 (LAG3), MHC de clase II - LAG3, ligando de 4-1BB-4-1BB, 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 de ICOS-ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, butirofilinas, que incluyen BTNL2, la familia Siglec, miembros de las familias TIGIT y PVR, KIR, ILT y LIR, NKG2D y NKG2A, MICA y MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, fosfatidilserina, TIM3, fosfatidilserina - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, neuropilina, CD160, CD30 y CD155 (por ejemplo, CTLA-4 o PD1 o PD-L1) y otros agentes inmunomoduladores, tales como la interleucina-2 (IL-2), la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), IL-10, factor de crecimiento transformante- β (TGF β), CD39, CD73 Adenosina-CD39-CD73 y CXCR4-CXCL12. Véase, por ejemplo, Postow, M. J. *Clin. Oncol.* 33, 1 (2015).

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

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

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

65 El inhibidor del punto de control inmunitario puede seleccionarse de: urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518,

varilumab, CP-870893, Pembrolizumab (PD1), Nivolumab (PD1), Atezolizumab (antes 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.

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

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

- 10 El agente contra el cáncer adicional (agente quimioterápico) puede ser un agonista de STING. Por ejemplo, el agonista de STING puede incluir dinucleótidos cíclicos, tales como AMPc, GMPc y GAMPC así como di-nucleótidos cíclicos modificados que incluyen una o más de las siguientes características de modificación (unión 2'-O/3'-O, unión fosforotioato, análogo de adenina y/o guanina, modificación de 2'-OH (por ejemplo, -OCH₃ o sustitución, por ejemplo, -F o N₃). Véase, por ejemplo, el documento WO 2014/189805.

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

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

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

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

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

- 65 El agente quimioterápico adicional puede seleccionarse de endostatina, angiogenina, angiostatina, quimiocinas, angioarresina, angiostatina (fragmento de plasminógeno), factores antiangiogénicos derivados del colágeno de la membrana basal (tumstatina, canstatina o arrestina), antitrombina III antiangiogénica, inhibidores de la transducción de señales, inhibidor derivado de cartílago (CDI), fragmento de complemento CD59, fragmento de fibronectina, gro-

beta, heparinasas, fragmento hexasacárido de heparina, gonadotropina coriónica humana (hCG), interferón alfa/beta/gamma, proteína inducible por interferón (IP-10), interleucina-12, kringle 5 (fragmento de plasminógeno), inhibidores de la metaloproteínasa (TIMP), 2-metoxiestradiol, inhibidor de la ribonucleasa placentaria, inhibidor activador del plasminógeno, factor plaquetario-4 (PF4), fragmento de prolactina de 16 kD, proteína relacionada con la proliferina (PRP), diversos retinoides, tetrahydrocortisol-S, tromboespondina-1 (TSP-1), factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β), vasculostatina, vasoestatina (fragmento de calreticulina) y similares.

El agente quimioterápico adicional puede seleccionarse de acetato de abiraterona, altretamina, anhidrovinblastina, auristatina, bexaroteno, bicalutamida, BMS 184476, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benceno-sulfonamida, bleomicina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, cachectina, cemadotina, clorambucilo, ciclofosfamida, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvin-caleucoblastina, docetaxol, docetaxel, 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, sertene, estreptozocina, mitomicina, metotrexato, taxanos, nilutamida, onapristona, paclitaxel, prednimustina, procarbazona, RPR109881, fosfato de estramustina, tamoxifeno, tasonermina, taxol, tretinoína, vinblastina, vincristina, sulfato de vindesina y vinflunina.

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

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

Los métodos pueden incluir 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, haloprogina, tolnaftato, ácido undecilénico y bálsamo del 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, cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, ceftarolina fosamil, ceftobiprol, teicoplanina, vancomicina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, clindamicina, lincomicina, daptomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espiramicina, aztreonam, furazolidona, nitrofurantoina, linezolid, posizolida, radezolid, torezolida, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, penicilina G, temocilina, ticarcilina, amoxicilina, calvulanato, ampicilina, sulbactam, piperacilina, tazobactam, ticarcilina, clavulanato, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, ácido nalidixico, norfloxacino, ofloxacino, trovafloxacino, grepafloxacino, esparfloxacino, temafloxacino, mafenida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina de plata, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfonamidaocrisoidina, desmeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, clofazimina, dapsona, dapreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazid, pirazinamida, rifampicina, rifabutin, rifapentina, estreptomina, arsfenamina, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinupristina, dalopristina, tianfenicol, tigecicilina, tinidazol, trimetoprim y teixobactina).

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

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

El segundo agente terapéutico o pauta puede administrarse al sujeto después de entrar en contacto con o administrar

la entidad química (por ejemplo, aproximadamente una hora después, o aproximadamente 6 horas después, o aproximadamente 12 horas después, o aproximadamente 24 horas después, o aproximadamente 48 horas después, o aproximadamente 1 semana después o aproximadamente 1 mes después).

5 Selección de pacientes

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

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

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

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

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

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Como puede apreciar el experto en la materia, resultarán evidentes métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas del presente documento para los expertos habituales en la materia. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse, por ejemplo, usando uno o más de los métodos descritos en el presente documento y/o usando métodos descritos en, por ejemplo, el documento US 2015/0056224. En la técnica se conocen transformaciones de química de síntesis y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellas como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y RGM. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos. Los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de la invención son conocidos, se fabrican mediante métodos conocidos o están disponibles en el mercado. El experto en la materia también reconocerá las condiciones y reactivos descritos en el presente documento que pueden intercambiarse con equivalentes alternativos reconocidos en la técnica. Por ejemplo, en muchas reacciones, la trietilamina puede intercambiarse con otras bases, tales como bases no nucleófilas (por ejemplo, diisopropilamina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, 2,6-di-*tert*-butilpiridina o tetrabutylfosfazeno).

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

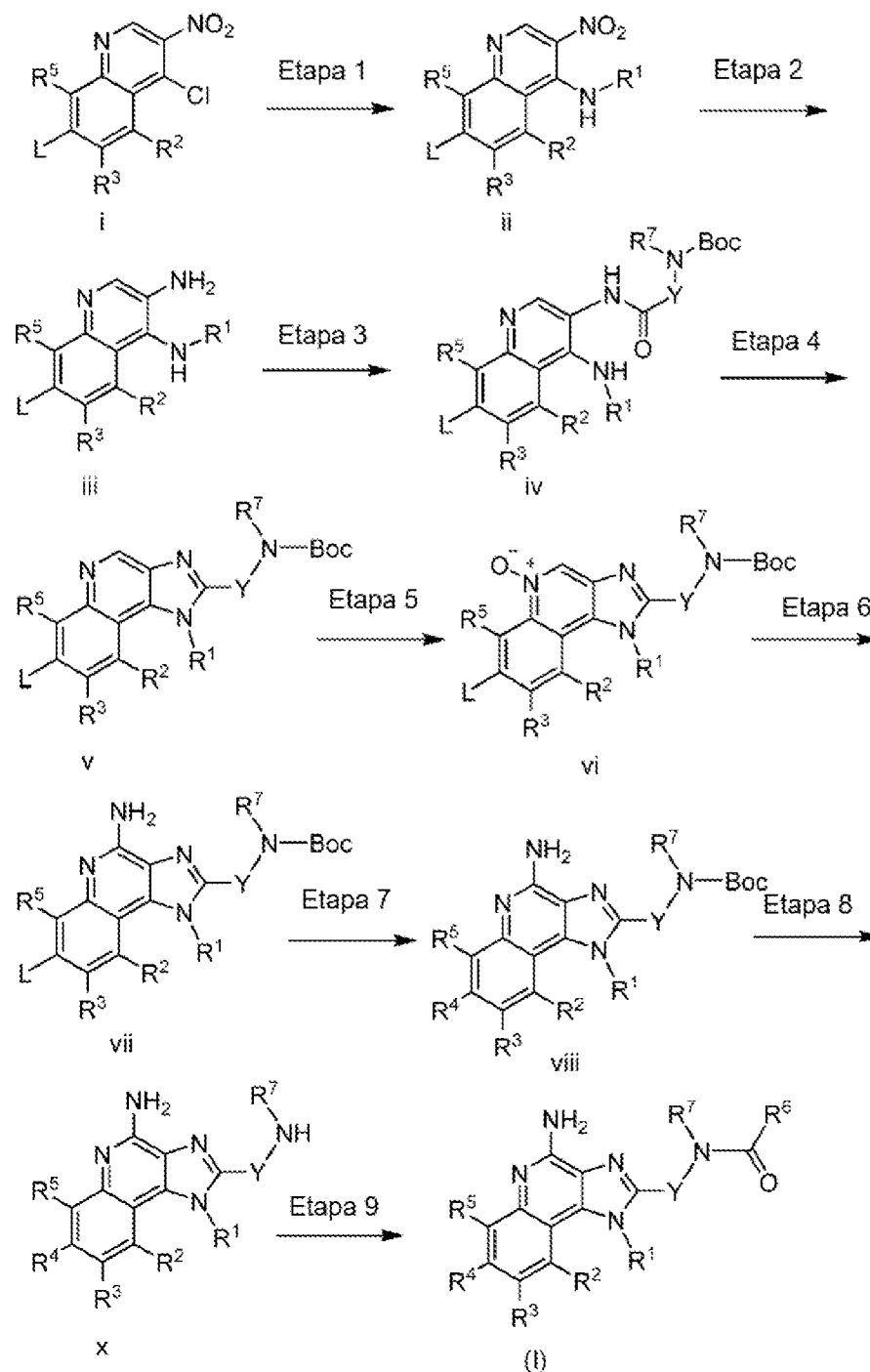
Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

ACN = acetonitrilo
 AcOH = ácido acético
 CDCl₃ = cloroformo-*d*
 CD₃OD = metanol-*d*
 CH₂Cl₂ = diclorometano
 CH₃ReO₃ = metiltirioxonio
 Cs₂CO₃ = carbonato de cesio
 CuI = yoduro de cobre (I)
 d = doblete
 DCM = diclorometano
 DIEA = *N,N*-dietilisopropilamina
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 ES = ionización por electronebulización

- Et₂O = dietil éter
 EtOAc = acetato de etilo
 EtOH = etanol
 equiv. = equivalentes
 5 g = gramo o gramos
 h = hora u horas
 HCl = cloruro de hidrógeno (por lo general en forma de una solución)
 H₂O = agua
 H₂O₂ = peróxido de hidrógeno
 10 HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
 HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento
 I₂ = yodo
 K₂CO₃ = carbonato de potasio
 K₂HPO₄ = fosfato de potasio, dibásico
 15 KI = yoduro de potasio
 kg = kilogramo o kilogramos
 CL/EM = Cromatografía de líquidos espectrómetro de masas
 LiBH₄ = borohidruro de litio
 m = multiplete
 20 m/z = relación masa/carga
 M = molar
 m-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico
 mg = miligramo o miligramos
 MeOH = metanol
 25 MHz = megahercio
 ml = mililitro o mililitros
 mmol = milimol o minimoles
 min = minuto o minutos
 NaHCO₃ = hidrogenocarbonato de sodio
 30 Na₂CO₃ = carbonato de sodio
 NaOH = hidróxido de sodio
 Na₂SO₄ = sulfato de sodio
 NEt₃ y TEA = trimetilamina
 NH₄OH o NH₃H₂O = hidróxido de amonio
 35 NH₄HCO₃ = hidrogenocarbonato de amonio
 nm = nanometro
 PdCl₂(PPh₃)₂ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
 Pd(dppf)Cl₂ = 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
 Pd(dppf)Cl₂DCM = complejo de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-diclorometano
 40 Pd(OH)₂ = hidróxido de paladio
 PMB = *para*-metoxibencilo
 POCl₃ = oxiclورو de fósforo
 ppm = partes por millón
 Pt = platino
 45 Pt/C = platino sobre carbono
 s = singulete
 t = triplete
 TFA = ácido trifluoroacético
 TLC = cromatografía en capa fina
 50 TsCl = cloruro de *para*-toluenosulfonilo
 °C = grados centígrados
 μmol = micromol o micromoles

- 55 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas bien conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos que se describen a continuación, junto con métodos de síntesis 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.
- 60 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección (por ejemplo, Esquema 1).

Esquema 1



Etapa 1: La primera etapa del Esquema 1 comienza con una quinolina funcionalizada adecuadamente (i), donde L es un halógeno tal como bromuro. La primera etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (i) con una amina y una base adecuadas, tales como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto (ii).

Etapa 2: La segunda etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (iv) con un agente reductor adecuado, tal como Pt sobre carbono en presencia de hidrógeno gaseoso, en un disolvente tal como etanol, para proporcionar el compuesto (iii).

Etapa 3: La tercera etapa del Esquema 1 puede realizarse tratando el compuesto (iii) con un ácido carboxílico funcionalizado adecuadamente, tal como N Boc glicina o ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico, 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 proporcionar el compuesto (iv).

Etapa 4: La sexta etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (vi) con una base adecuada, tal como hidróxido de sodio, en un disolvente, tal como metanol a una temperatura apropiada, tal como 75 °C, para proporcionar el compuesto (v).

Etapa 5: La quinta etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (v) con un oxidante adecuado, tal como *m*-CPBA, en un disolvente, tal como diclorometano para proporcionar el compuesto (vi).

Etapa 6: La sexta etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (vi) con un reactivo, tal como cloruro de tosilo, y una amina, tal como amoníaco, en un disolvente, tal como diclorometano, para proporcionar el compuesto (vii).

Etapa 7: La séptima etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (vii) 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 un complejo de Pd(dppf)Cl₂ y 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 proporcionar el compuesto (viii).

Etapa 8: La octava etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (viii) con HCl en dioxano, o TFA, para proporcionar el compuesto (x).

Etapa 9. La novena etapa del Esquema 1 puede lograrse tratando el compuesto (ii) con un ácido adecuado, agente de acoplamiento, tal como HATU, y una base tal como la base de Hunig en un disolvente tal como DMF, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I).

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

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

Se adquirieron células THP-1 en la American Type Culture Collection y se subcultivaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 con FBS inactivado por calor al 10 %, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomycin (100 µg/ml), y se mantuvieron en fase logarítmica antes de la configuración experimental. Antes del experimento, las THP-1 se trataron con PMA (Forbol 12-miristato 13-acetato) (10 µg/ml) durante 24 horas. El día del experimento se retiró el medio y las células adheridas se trataron con tripsina durante 2 minutos, después, las células se recogieron y 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 1×10^6 células/ml, y se cultivaron 100 µl en una placa de 96 pocillos. Los compuestos se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se añadieron al medio de cultivo para conseguir la concentración deseada (por ejemplo, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 o 0,1 µM). Las células se incubaron con compuestos durante 4 horas. Se recogió el sobrenadante sin células y se evaluó la producción de IL-1β mediante ELISA. En cada experimento se realizó un control solo con vehículo. La concentración final de DMSO fue del 1 %. Los compuestos presentan un aumento de la producción de IL-1β relacionado con la dosis en las células THP-1 diferenciadas por PMA.

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

Se adquirieron células THP-1 en la American Type Culture Collection y se subcultivaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 con FBS inactivado por calor al 10 %, penicilina (100 unidades/ml), estreptomycin (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 células THP-1 se trataron con PMA (Forbol 12-miristato 13-acetato) (20 µg/ml) durante la noche. El día del experimento, el medio se retiró y las células adheridas se trataron con tripsina durante 2 minutos, después, las células se recogieron y se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se sedimentaron por centrifugación y se resuspendieron en FBS inactivado por calor al 2 % con RPMI a una concentración de 50.000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos. Se recogió el sobrenadante sin células y se evaluó la producción de IL-1β mediante ELISA. Los compuestos se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se añadieron al medio de cultivo para conseguir la concentración deseada (por ejemplo, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 o 0,1 µM). Las células se incubaron con compuestos durante 2 horas. En cada experimento se realizó un control solo con vehículo. La concentración final de DMSO fue del 1 %. Los compuestos presentan un aumento de la producción de IL-1β relacionado con la dosis en las células THP-1 diferenciadas por PMA.

Medición de la producción de IL-1β - Protocolo de hTRF (Segundo Procedimiento Alternativo)

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

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

Después de la incubación de 2 horas, las placas de células se centrifugaron en la centrifugadora durante 5 minutos a 1200 rpm. Usando el Félix (CyBio), se transfirieron 8 µl del sobrenadante a placas de aproximación blancas de 384 pocillos, de volumen bajo. (Perkin Elmer, 6008230). Se usó un kit hTRF de IL1beta humana para analizar el sobrenadante (CISBIO, 62HIL1BPEG). Se siguieron las instrucciones del kit para preparar la curva patrón de IL1Beta y después se diluyeron los anticuerpos del kit a 1:40 en lugar de 1:20 como indicaba el kit. Una vez combinados, los anticuerpos se añadieron a través de las placas, 5 µl/pocillo. Después, las placas se sellaron y se almacenaron a 4 °C durante la noche. Después, las placas se leyeron en el Perkin Elmer EnVision a 665/615 nm usando el láser hTRF. Los compuestos presentaron un aumento de la producción de IL-1β relacionado con la dosis.

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

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

Se pretrató sangre venosa humana obtenida de donantes sanos con LPS (Invivogen, n.º de Cat. tlr-ebpls) a 1 ng/ml durante cuatro horas a 37 °C en una incubadora humidificada con 95 % de aire/5 % de CO₂. La sangre cebada se añadió a la placa del compuesto y se incubó durante 4 horas adicionales a 37 °C. La IL-1beta en los sobrenadantes se midió usando el kit AlphaLISA (n.º de Cat. AL220) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los compuestos presentaron un aumento de la producción de IL-1β relacionado con la dosis. La CE50 se determinó usando sangre cebada pero no tratada como valor basal.

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

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

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

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

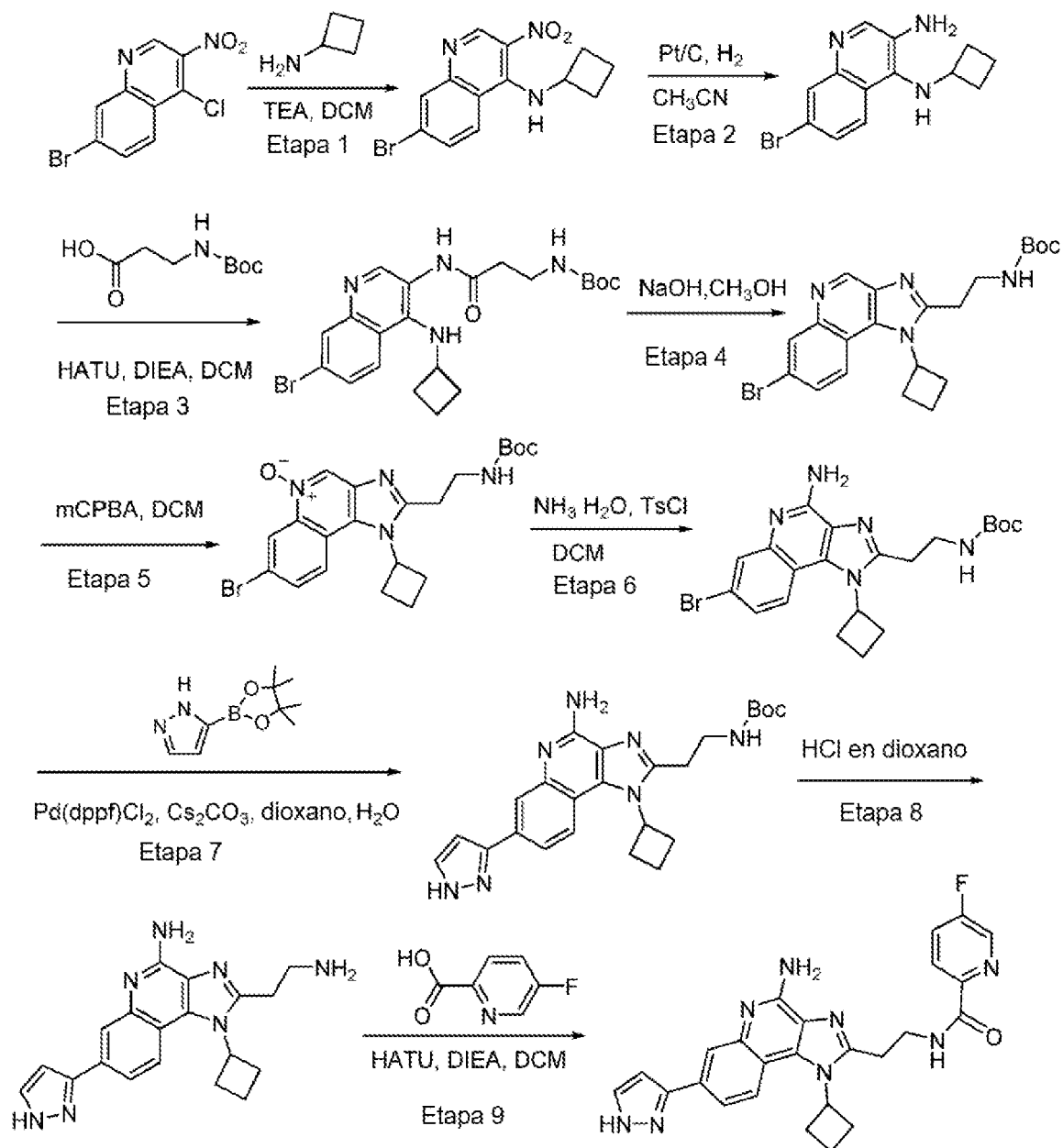
Ensayos indicadores de unión de TLR7 y TLR8 humanos *in vitro*

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

Ejemplos

Para ilustrar adicionalmente lo anterior, se incluyen los siguientes esquemas de síntesis de ejemplo no limitantes. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones están dentro del alcance de un experto en la materia y se consideran dentro del alcance de la invención como se describe y se reivindica en el presente documento.

Ejemplo 1. Preparación de N-{2-[4-amino-1-ciclobutil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]etil}-5-fluoropiridina-2-carboxamida



Etapa 1. Síntesis de 7-bromo-N-ciclobutil-3-nitroquinolin-4-amina

A una mezcla agitada de 7-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina (2 g, 6,96 mmol, 1 equiv) y TEA (1,06 g, 10,43 mmol, 1,5 equiv) en DCM (80 ml) se le añadió ciclobutanamina (0,59 g, 8,35 mmol, 1,2 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 7-bromo-N-ciclobutil-3-nitroquinolin-4-amina (1,8 g, 80,32 %) en forma de un sólido de color amarillo en bruto. CL-EM: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 322,0$.

Etapa 2. Síntesis de 7-bromo-N4-ciclobutilquinolin-3,4-diamina

A una solución agitada de 7-bromo-N-ciclobutil-3-nitroquinolin-4-amina (4,8 g, 14,89 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (180 ml) se le añadió Pt/C (0,85 g, 4,35 mmol, 0,29 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración. La solución resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 7-bromo-N4-ciclobutilquinolin-3,4-diamina (4,23 g, 97,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 292,0.

Etapas 3: Síntesis de 3-(7-bromo-4-(ciclobutilamino)quinolin-3-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo

A una mezcla agitada de 7-bromo-N4-ciclobutilquinolin-3,4-diamina (2,04 g, 6,98 mmol, 1 equiv) y ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico (1,45 g, 7,680 mmol, 1,1 equiv) en DCM (30 ml) se le añadieron HATU (7,96 g, 20,94 mmol, 3 equiv) y DIEA (1,80 g, 13,96 mmol, 2 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 3-(7-bromo-4-(ciclobutilamino)quinolin-3-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo (3,0 g, 94,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. La mezcla de producto en bruto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. CL-EM (ES, m/z): [M+H]⁺ = 463,2.

Etapas 4: Síntesis de 2-(7-bromo-1-ciclobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

A una mezcla agitada de 3-(7-bromo-4-(ciclobutilamino)quinolin-3-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo (3,15 g, 6,813 mmol, 1 equiv) y NaOH (2,72 g, 68,12 mmol, 10 equiv) en EtOH (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 75 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con CH₂Cl₂/MeOH (19:1) para obtener 2-(7-bromo-1-ciclobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (1,97 g, 63,5 %) en forma de un sólido de color naranja. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 457,1.

Etapas 5: Síntesis de 7-bromo-2-(2-[[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]etil)-1-ciclobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-io-5-olato

Una solución de N-(2-[7-bromo-1-ciclobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]etil)carbamato de *tert*-butilo (1,7 g, 3,81 mmol, 1 equiv) y m-CPBA (1,32 g, 7,63 mmol, 2 equiv) en DCM (30 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con CH₂Cl₂/MeOH (20:1) para producir 7-bromo-2-(2-[[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]etil)-1-ciclobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-io-5-olato (1,33 g, 75,52 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: [M+H]⁺ = 461,1.

Etapas 6: Síntesis de N-(2-[4-amino-7-bromo-1-ciclobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]etil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución agitada de 7-bromo-2-(2-[[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]etil)-1-ciclobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-io-5-olato (1,4 g, 3,03 mmol, 1 equiv) y NH₄OH (10 ml) en DCM (30 ml) se le añadió TsCl (1,16 g, 6,06 mmol, 2 equiv) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 25 °C antes de concentrarla al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con CH₂Cl₂/MeOH (60:1) para producir N-(2-[4-amino-7-bromo-1-ciclobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]etil)carbamato de *tert*-butilo (1,1 g, 78,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 460,1.

Etapas 7: Síntesis de N-[2-[4-amino-1-ciclobutil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]etil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución agitada de N-(2-[4-amino-7-bromo-1-ciclobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]etil)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 1,08 mmol, 1 equiv), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (421,48 mg, 2,17 mmol, 2 equiv), Cs₂CO₃ (1061,59 mg, 3,25 mmol, 3 equiv) y H₂O (0,1 ml) en dioxano (10 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (158,94 mg, 0,217 mmol, 0,2 equiv) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. Antes de concentrarla al vacío. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con DCM (3 x 15 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con CH₂Cl₂/MeOH (8:1) para producir N-[2-[4-amino-1-ciclobutil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]etil]carbamato de *tert*-butilo (310 mg, 63,8 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 448,2.

Etapas 8: Síntesis de N-[2-[4-amino-1-ciclobutil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]etil]carbamato de *tert*-butilo

Una solución de N-[2-[4-amino-1-ciclobutil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]etil]carbamato de *tert*-butilo (370 mg, 0,827 mmol, 1 equiv) y HCl en dioxano (8 ml) en DCM (3 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 2-(2-aminoetil)-1-ciclobutil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, 2HCl (370 mg) en forma de un sólido en bruto de color amarillo. CL-EM: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 348,2.

Etapas 9: Síntesis de N-[2-[4-amino-1-ciclobutil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]etil]-5-fluoropiridina-2-carboxamida

Una solución de 2-(2-aminoetil)-1-ciclobutil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (80 mg, 0,230 mmol, 1 equivalente), ácido 5-fluoropiridina-2-carboxílico (35,74 mg, 0,253 mmol, 1,1 equiv), HATU (131,33 mg, 0,34 mmol, 1,5 equiv) y DIEA (89,28 mg, 0,69 mmol, 3 equiv) en DCM (5 ml) se agitó durante 16 h a 25 grados C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC-Prep con las siguientes condiciones (Columna, Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 μ m; fase móvil, Agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l) y ACN (Fase B al 10 % hasta el 40 % en 7 min); Detector, UV 254/210 nm. Esto dio como resultado N-[2-[4-amino-1-ciclobutil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]etil]-5-fluoropiridina-2-carboxamida (24,4 mg, 22,52 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Los Ejemplos 2 a 20 se prepararon de acuerdo con procedimientos de síntesis similares a los descritos para el Ejemplo 1 a partir de los materiales de partida apropiados. Datos biológicos de los compuestos que se sometieron a ensayo usando uno o más de los procedimientos anteriores. A menos que se indique otra cosa, la CE_{50} de agonista de TLR7 y la CE_{50} de agonista de TLR8 de los compuestos a continuación se midieron en valores $>100 \mu\text{M}$.

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

B: Express C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 2,7 μ m; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: B al 5 % a B al 40 % durante 2 min, después B al 100 % durante 0,75min, y después una retención de 0,65 min a B al 95 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

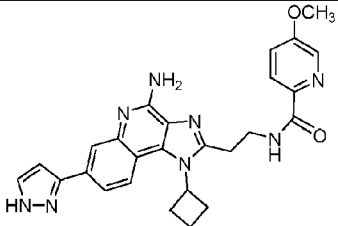
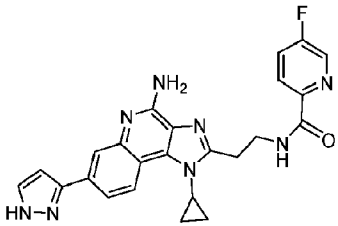
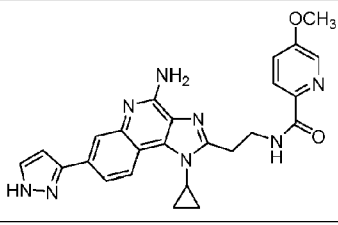
C: Columna: Kinetex Core-Shell XB-C18, 3,0 mm x 50 mm, partículas de 2,6 μ m; Fase móvil A: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,1 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: B al 5 % a B al 100 % durante 2,0 min, después, una retención de 0,6 min a B al 100 %; Flujo: 1,2 ml/min; Detección: EM y UV.

D: Columna: Waters Acquity, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 2 % a B al 98 % durante 1 min, y después una retención de 0,5 min a B al 98 %; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: EM y UV.

E: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0 % a B al 100 % durante 3 min, después, una retención de 0,50 min a B al 100 %; Flujo: 1 ml/min; Detección: EM y UV.

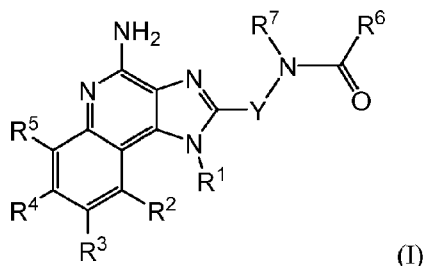
N.º de Ej.	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺ / TR (condición de CL) / Cl_{50} de NLRP3 hILIB	Datos de RMN
1		471,1/2,58 min (A) / 0,12 μM	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,41 - 12,92 (m, 1H), 9,20 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 31,2$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 37,9$ Hz, 2H), 5,59 - 5,54 (m, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 3,38 - 3,35 (m, 2H), 2,80 - 2,68 (m, 4H), 2,09 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H)
5		439,3/0,59 min (D) / 0,44 μM	RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,91 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,13-7,96 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 3,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,15 (s, 2H)
6		453,2/0,63 min (D) / 0,41 μM	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,42 - 12,92 (m, 1H), 9,27 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,67 - 8,66 (m, 1H), 8,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 35,8$ Hz, 2H), 5,59 - 5,55 (m, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 3,38 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 4H), 2,09 - 2,02 (m, 2H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	CL/EM [M+H] ⁺ / TR (condición de CL) / Cl ₅₀ de NLRP3 hILIB	Datos de RMN
7		483,3/0,65 min (D) / 0,18 µM	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,93 (m, 1H), 9,06 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,68 - 7,55 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,61 - 5,52 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 3,37 - 3,33 (m, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 4H), 2,04 - 2,00 (m, 2H)
8		457,2/0,62 min (D) / 0,27 µM	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,91 (s, 1H), 9,16 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,01-8,16 (m, <i>J</i> = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 7,91-7,93 (m, <i>J</i> = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,86-7,72 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,84-3,89 (m, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,78 (s, 1H), 1,47 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,15 (s, 2H)
13		469,3/0,62 min (D) / 1,24 µM	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,91 (s, 1H), 9,00 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,52-7,56 (m, <i>J</i> = 8,7, 2,9 Hz, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,91 (s, 5H), 3,79 (s, 1H), 3,26-3,33 (m, 2H), 1,47 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,14 (s, 2H)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



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

R¹ es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 halógenos;

R², R³ y R⁵, en cada aparición, se seleccionan independientemente de: H, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R⁴ es independientemente un heteroarilo de 5 miembros que incluye 1-4 átomos de anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, N(R^a), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con 0-3 R^b;

R⁶ es independientemente un heterociclilo que incluye de 5 a 6 átomos de anillo, en donde de 1 a 3 átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente de N(R^c), O y S, en donde el heterociclilo está sustituido con de 0 a 3 R^d; o heteroarilo que incluye de 5 a 6 átomos de anillo, en donde de 1 a 4 átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente de N, N(R^c), O y S, en donde el heteroarilo está sustituido con de 0 a 3 R^d;

R⁷ es independientemente H o alquilo C₁₋₄;

Y es independientemente alquileno C₁₋₃;

R^a y R^c, en cada aparición, se seleccionan independientemente de: H y alquilo C₁₋₄; y

R^b y R^d, en cada aparición, se seleccionan independientemente de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

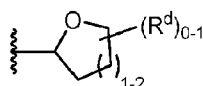
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R¹ es independientemente cicloalquilo C₃₋₄;

R², R³ y R⁵, en cada aparición, se seleccionan independientemente de: H, halógeno y alquilo C₁₋₄;

R⁴ es independientemente pirazolilo, tienilo o isotiazolilo;

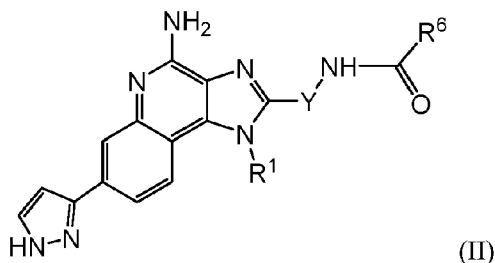
R⁶ se selecciona independientemente de: tiazolilo sustituido con 0 a 2 R^d, piridilo sustituido con 0 a 2 R^d, y



Y es independientemente alquileno C₁₋₂; y

R^d, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

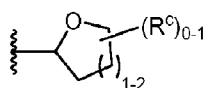
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula (II):



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

R¹ se selecciona independientemente de: ciclopropilo y ciclobutilo;

R⁶ se selecciona independientemente de: tiazolilo sustituido con 0 a 2 R^d, piridilo sustituido con 0 a 2 R^d, y



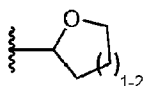
Y es independientemente -CH₂- o -CH₂CH₂-; y

R^d es, en cada aparición, independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄.

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

R¹ se selecciona independientemente de: ciclopropilo y ciclobutilo;

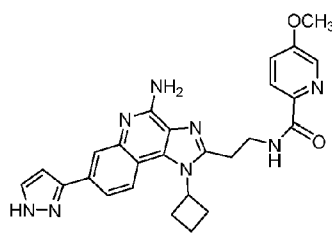
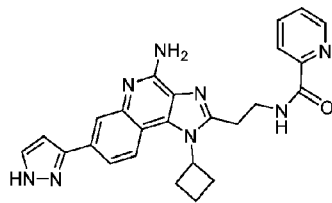
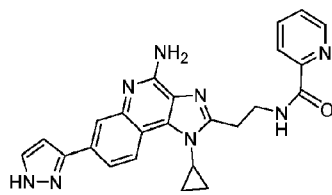
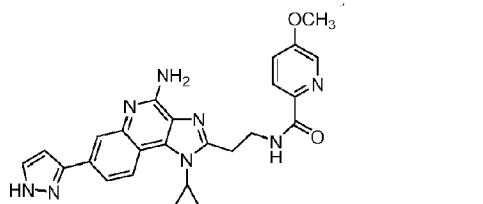
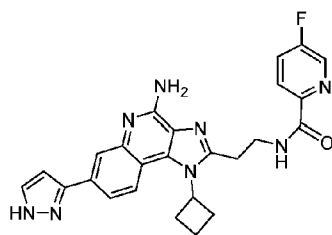
R⁶ se selecciona independientemente de: tiazolilo sustituido con 0 a 1 R^d, piridilo sustituido con 0 a 1 R^d, y



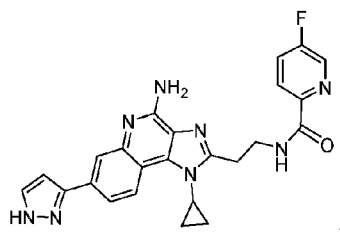
Y es independientemente -CH₂- o -CH₂CH₂-; y

R^d es independientemente F, Cl u OCH₃.

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



y



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso como medicamento.

20

25

30

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición farmacéutica según la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento del cáncer.

9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el cáncer se selecciona de leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de ano, cáncer de apéndice, tumor teratoide/rabdoide, 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, neoplasia mieloproliferativa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cáncer del conducto biliar, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesieneuroblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer ocular, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal, tumor de células germinales, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, cáncer hipofaríngeo, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer laríngeo, 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 de recto, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de testículo, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, cáncer de vagina y cáncer de vulva.

35

10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el cáncer es un cáncer refractario.

40

11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

45

12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de mama positivo para receptores hormonales, el cáncer de colon o recto estable por microsatélites, el cáncer de páncreas y el cáncer de próstata.

50

13. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el compuesto se administra en combinación con una o más terapias contra el cáncer adicionales.

14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la una o más terapias contra el cáncer adicionales comprenden cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia con toxinas, inmunoterapia, crioterapia o terapia génica, o una combinación de las mismas.

55

15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la terapia contra el cáncer adicional comprende uno o más agentes seleccionados de nivolumab, pembrolizumab, PDR001, MEDI-0680, cemiplimab, JS001, BGB-A317, INCSHR1210, TSR-042, GLS-010, AM-0001, STI-1110, AGEN2034, MGD013, IBI308, BMS-936559, atezolizumab, durvalumab, avelumab, STI-1014, CX-072, LY3300054, CK-301, urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-

870893, BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, bavituximab, CC-90002, bevacizumab, MNRP1685A, ipilimumab, MK-1308, AGEN-1884 y tremelimumab, preferentemente en donde la terapia contra el cáncer adicional comprende uno o más agentes seleccionados de nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab.