

INHIBIDORES DE INFLAMASOMA NLRP3

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de tienopirrolotriazinacetamida que son útiles como inhibidores de la ruta del inflamasoma de la proteína 3 receptora de tipo NOD (NLRP3). La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, métodos para usar dichos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, y medicamentos que los contienen, y su uso en enfermedades y trastornos mediados por NLRP3.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La proteína 3 del receptor similar a NOD (NLRP3) es un gen que codifica la proteína: la proteína pertenece a la familia de receptores similares al dominio de unión a nucleótidos y oligomerización (NLR) y también se conoce como “proteína 3 que contiene el dominio de pirina” (Inoue et al., Immunology, 2013, 139, 11–18). Este gen codifica una proteína que contiene un dominio de pirina, un dominio de sitio de unión a nucleótidos (NBD) y un motivo de repetición rica en leucina (LRR). En respuesta a las señales de peligro inflamatorio estéril, NLRP3 interactúa con una proteína adaptadora, proteína similar a la mota asociada a apoptosis (ASC) y procaspasa–1 para formar el inflamasoma NLRP3. La activación del inflamasoma NLRP3 conduce a la liberación de las citoquinas inflamatorias IL–1 β e IL–18, y cuando está desregulada, puede conducir a la patología en una variedad de situaciones de enfermedad.

La activación del inflamasoma NLRP3 normalmente requiere dos pasos. El primer paso implica una señal de cebado en la cual los patrones moleculares activados por el patógeno (PAMP) o los patrones moleculares activados por el peligro (DAMP) son reconocidos por receptores tipo Toll, lo que conduce a la señalización mediada por el factor nuclear kappa B (NF– κ B), que regula hacia arriba la transcripción de componentes relacionados con el inflamasoma, incluidos NLRP3 inactivo y proIL–1 β (pro–interleucina–1 β) (Bauernfeind et al., J. Immunol. 2009, 183, 787 – 791; Franchi et al., Nat. Immunol. 2012, 13, 325 – 332; Franchi et al., J. Immunol. 2014, 193, 4214 – 4222). El segundo paso es la oligomerización de NLRP3 y el posterior ensamblaje de NLRP3, ASC y procaspasa–1 en un complejo de inflamasoma. Esto desencadena la transformación de la procaspasa–1 en caspasa–1, y la producción y secreción de IL–1 β e IL–18 maduras (Kim et al., J. Inflamm. 2015, 12, 41; Ozaki et al., J. Inflamm. Res. 2015, 8, 15 – 27; Rabeony et al., Eur. J. Immunol. 2015, 45, 2847 – 2857).

La activación del inflamasoma NLRP3 se ha relacionado con diversas enfermedades/trastornos relacionados con el inflamasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndrome de fiebre autoinflamatoria como el síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS) (Mortimer et al., Nature Immunol. 2016, 17 (10),

1176–1188); enfermedad de célula falciforme; lupus eritematoso sistémico (LES); enfermedades/trastornos relacionados con el hígado, tales como enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica (Petrasek et al., J. Clin. Invest. 2012, 122, 3476–89; Petrasek et al., Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015, 12, 387–400; Mridha et al., J. Hepatol. 2017, 66, 1037–46); trastornos relacionados con la artritis inflamatoria, como gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis (Ridker et al., N. Engl. J. Med. 2017, 377, 1119–31) y artritis reumatoide (Mathews et al., Ann. Rheum Dis. 2014, 73, 1202–10), artropatía aguda o crónica; enfermedades relacionadas con los riñones, tales como hiperoxaluria (Knauf et al., Kidney Int. 2013, 84, 895–901), nefritis lúpica, nefropatía hipertensiva (Krishnan et al., Br. J. Pharmacol. 2016, 173, 752–65), inflamación relacionada con la hemodiálisis y nefropatía diabética, que es una complicación de la diabetes relacionada con el riñón (diabetes tipo 1, tipo 2 y diabetes mellitus), también llamada enfermedad renal diabética (Shahzad et al., Kidney Int. 2015, 87, 74–84). Los estudios emergentes han revelado que la implicación del aumento de la producción de IL-1 β e IL-18 por el inflamasoma NLRP3 puede contribuir al inicio y la progresión de diversas enfermedades, como los trastornos relacionados con la neuroinflamación, por ejemplo, infección cerebral, lesión aguda, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y enfermedades neurodegenerativas (Shao et al., Front. Pharmacol. 2015, 6, 262); trastornos/enfermedades cardiovasculares/metabólicas, por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), enfermedad arterial periférica (PAD), insuficiencia cardíaca aguda e hipertensión (Ridker et al., N. Engl. J. Med) 2017, 377, 1119–31; Vandanmasgar et al., Nat. Med. 2011, 17, 179–88; Hu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 2015, 112, 11318–23; Antonopoulos et al., Curr. Opin. Pharmacol. 2017, 39, 1–8; Toldo et al., Nat. Rev. Cardiol. 2018, 15, 203–214); cicatrización de heridas y formación de cicatrices; enfermedades inflamatorias de la piel, por ejemplo, acné, hidradenitis supurativa (Sweeney et al., Br. J. Dermatol. 2015, 173, 1361), asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad; enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer, por ejemplo, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis, cáncer de pulmón, cáncer de colon (Ridker et al., Lancet 2017, 390, 1833–42; Derangere et al., Cell. Death Differ. 2014, 21, 1914–24, Gelfo et al., Oncotarget 2016, 7, 72167–83, Baiorka et al., Blood 2016, 128, 2960–75; Carey et al., Cell. Rep. 2017, 18, 3204–18). Esas enfermedades/trastornos que son de naturaleza inmune o inflamatoria generalmente son difíciles de diagnosticar o tratar de manera eficiente. La mayoría de los tratamientos incluyen el tratamiento de los síntomas, ralentizar la progresión de la enfermedad/trastorno, el cambio en el estilo de vida y la cirugía como último recurso (por ejemplo, cirugía a corazón abierto para formas avanzadas de aterosclerosis). Estudios recientes han relacionado la disfunción mitocondrial y la activación de NLRP3 en enfermedades relacionadas con la neuroinflamación como el parkinson (Sarkar et al., *npj Parkinson's disease* 2017, 3:30; Zhou et al.,

Nature, 2011, 469, 221). Uno de los principales problemas asociados con los moduladores mitocondriales es su pobre estabilidad metabólica; por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores selectivos y estables en la neuroinflamación de esta naturaleza (Lee et al., Eur J. Org. Chem. 2017, 141, 240).

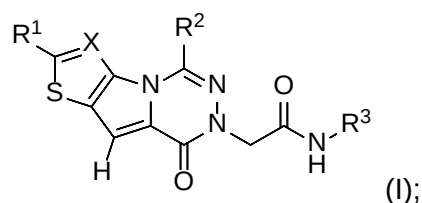
5 Por lo tanto, es necesario que los inhibidores de la vía del inflamasoma NLRP3 proporcionen tratamientos nuevos y/o alternativos para estas enfermedades/trastornos relacionados con el inflamasoma y otros, como el síndrome de fiebre autoinflamatoria, el síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, CAPS), la enfermedad de células falciformes, enfermedad hepática crónica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), gota, hiperoxaluria, pseudogota (condrocalcinosis), diabetes
 10 tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), trastornos relacionados con neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de
 15 pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (MDS), mielofibrosis).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas y sus combinaciones, cuyos compuestos inhiben la ruta del inflamasoma
 20 NLRP3. La invención proporciona además métodos para tratar o prevenir enfermedades y/o trastornos relacionados con NLRP3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de los compuestos de la invención.

En el presente documento se describen diversas formas de realización de la invención.

Dentro de ciertos aspectos, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I), o
 25 una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en donde:

R¹ es H, halo o metilo;

R² es etilo sustituido con OH, alcoxi C₁–C₄ o con uno o más grupos halo; o

30 R² es alquilo C₃–C₆ opcionalmente sustituido con –OH, halo o alcoxi C₁–C₄; o

R² es cicloalquilo C₃–C₆;

R^3 es alquilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NHC(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-OH$, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , halo y cicloalquilo C_3-C_5 que está también opcionalmente sustituido con OH o halo; o

- 5 R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquil $C_3-C_5-CH_2$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$; o

- 10 R^3 es arilo mono- o bicíclico o un heteroarilo mono- o bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NHSO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)NH_2$, $C(O)\text{alquilo } C_1-C_4$; o

- 15 R^3 es un heterociclilo mono- o bicíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de $-OH$, oxo, cicloalquilo C_3-C_6 , halo, $-C(O)O-\text{alquilo } C_1-C_4$, $-C(O)\text{alquilo } C_1-C_4$, y alquilo C_1-C_4 que está también opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo C_3-C_6 , halo, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y $-OH$;

X es N o CH.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la definición del compuesto de fórmula (I), o sus subfórmulas, como se describe en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica es útil en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos relacionados con la actividad de NLRP3.

En otro aspecto, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la definición del compuesto de fórmula (I), o sus subfórmulas, como se describe en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticos.

- 30 En otro aspecto, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso como medicamento.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o sus subfórmulas, como se describe en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en donde la señalización de NLRP3 contribuye a la patología, y/o síntomas, y/o progresión, de dicha enfermedad o trastorno.

- 35

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en donde la señalización de NLRP3 contribuye a la patología, y/o síntomas, y/o progresión, de dicha enfermedad o trastorno, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o sus subfórmulas, como se describe en este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para inhibir la actividad del inflamasoma NLRP3 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o sus subfórmulas, como se divulga en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

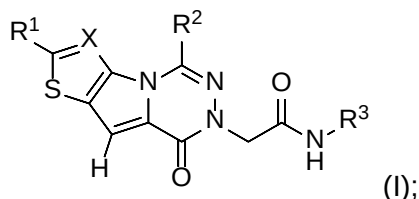
Otro aspecto de la invención, se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o sus subfórmulas, como se describe en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como medicamento, en particular para inhibir la actividad del inflamasoma NLRP3.

Otro aspecto de la invención, se refiere a un compuesto de fórmula (I), o sus subfórmulas, como se describe en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como medicamento, en particular para inhibir la actividad del inflamasoma NLRP3.

Otro aspecto de la invención, también proporciona un compuesto de fórmula (I), o sus subfórmulas, como se describe en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de enfermedades/trastornos relacionados con el inflamasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde

R¹ es H, halo o metilo;

R² es etilo sustituido con –OH, alcoxi C₁–C₄ o con uno o más grupos halo; o

R² es alquilo C₃–C₆ opcionalmente sustituido con –OH, halo o alcoxi C₁–C₄; o

R² es cicloalquilo C₃–C₆;

R³ es alquilo C₂–C₈ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de –NH₂, –NH(alquilo C₁–C₄), –NHC(O)O(alquilo C₁–C₄), –NHC(O)(alquilo C₁–C₄), –OH,

alcoxi C₁–C₄, haloalcoxi C₁–C₄, halo y cicloalquilo C₃–C₅ que está también opcionalmente sustituido con –OH o halo; o

R³ es cicloalquilo C₃–C₁₀ o cicloalquil C₃–C₅–CH₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de –OH, alquilo C₁–C₄, cicloalquilo C₃–C₆, halo, –OC(O)(alquilo C₁–C₄), haloalquilo C₁–C₄, –C(O)O(alquilo C₁–C₄), –CO₂H, hidroxialquilo C₁–C₄, alcoxi C₁–C₄, haloalcoxi C₁–C₄, –NH₂, –NH(alquilo C₁–C₄); o

R³ es arilo mono- o bicíclico o un heteroarilo mono- o bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de –OH, alquilo C₁–C₄, cicloalquilo C₃–C₆, halo, –OC(O)(alquilo C₁–C₄), haloalquilo C₁–C₄, –C(O)O(alquilo C₁–C₄), –CO₂H, hidroxialquilo C₁–C₄, alcoxi C₁–C₄, haloalcoxi C₁–C₄, –NH₂, –SO₂NH₂, –SO₂NH(alquilo C₁–C₄), –NHSO₂(alquilo C₁–C₄), –NH(alquilo C₁–C₄), –C(O)NH₂, C(O)alquilo C₁–C₄; o

R³ es un heterociclilo mono- o bicíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de –OH, oxo, cicloalquilo C₃–C₆, halo, –C(O)O–alquilo C₁–C₄, –C(O)alquilo C₁–C₄, y alquilo C₁–C₄ que está también opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo C₃–C₆, halo, alcoxi C₁–C₄, haloalcoxi C₁–C₄ y –OH;

X es N o CH.

A menos que se especifique lo contrario, la expresión “compuestos de la presente invención” se refiere a compuestos de fórmula (I), y sus subfórmulas, y sus sales, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo sustituciones de deuterio), así como restos formados inherentemente.

Definiciones

Con el fin de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique lo contrario y, cuando corresponda, los términos utilizados en singular también incluirán el plural, y viceversa.

Debe notarse que, como se usa aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia al “compuesto” incluye la referencia a uno o más compuestos; etc.

Como se usa en el presente documento, la expresión “alquilo C₂–C₈” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de dos a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un solo enlace. La expresión “alquilo C₁–C₄” debe interpretarse en consecuencia. Los

ejemplos de alquilo C_2-C_8 incluyen, pero sin limitación, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1.1-dimetiletilo (ter-butilo).

Como se usa en el presente documento, la expresión “alcoxi C_1-C_4 ” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$, donde R_a es un radical alquilo C_1-C_4 como se define generalmente anteriormente. Los ejemplos de “alcoxi C_1-C_4 ” incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi e isobutoxi.

Como se usa en el presente documento, la expresión “cicloalquilo C_3-C_{10} ” se refiere a un radical hidrocarbonado saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a diez átomos de carbono. El cicloalquilo C_3-C_5 debe interpretarse de la misma manera. La expresión cicloalquilo bicíclico también incluye cicloalquilo espiro bicíclico. Un cicloalquilo espiro bicíclico se refiere a 2 anillos de cicloalquilo que están conectados a través de un solo átomo de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico C_3-C_{10} incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Preferentemente, un cicloalquilo monocíclico es cicloalquilo C_3-C_5 . Los ejemplos de cicloalquilo C_3-C_{10} bicíclico incluyen, pero no se limitan a biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[2.2.2]octano. Los ejemplos de espirocicloalquilo C_3-C_{10} bicíclico incluyen, pero no se limitan a espiro[3.3]heptilo y espiro[2.2]pentilo. Los ejemplos de cicloalquilo C_3-C_{10} tricíclico incluyen, pero sin limitación, adamantilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión “halógeno” o “halo” se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

Como se usa en el presente documento, la expresión “haloalquilo C_1-C_4 ” se refiere a un radical alquilo C_1-C_4 , como se definió anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente. Los ejemplos de halógeno alquilo C_1-C_4 incluyen, pero no se limitan a trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2.2.2-trifluoroetilo, 1.3-dibromopropan-2-ilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1.4.4-trifluorobutan-2-ilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión “haloalcoxi C_1-C_4 ” se refiere a un radical alcoxi C_1-C_4 sustituido con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente. Los ejemplos de haloalcoxi C_1-C_4 incluyen, pero no se limitan a trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, triclorometoxi y 2.2.2-trifluoroetoxi.

Como se usa en el presente documento, la expresión “hidroxialquilo C_1-C_4 ” se refiere a un radical alquilo C_1-C_4 en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical alquilo C_1-C_4 se reemplaza por OH. Los ejemplos de hidroxialquilo C_1-C_4 incluyen, pero no se limitan a hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo y 4-hidroxibutilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión “heterociclilo” o “heterocíclico” se refiere a un grupo heterocíclico que está saturado o parcialmente saturado y es un anillo monocíclico o policíclico; que tiene 3 a 24, preferentemente 4 a 16, con mayor preferencia, 5 a 10 y con máxima

preferencia, 1 o 4 átomos en el anillo; en donde uno o más, preferentemente uno a cuatro, en especial uno o dos átomos en el anillo, son un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre (los átomos del anillo restantes son, por lo tanto, carbono). La expresión heterociclilo excluye heteroarilo. El grupo heterocíclico puede unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo, seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Un espiro heterociclilo se refiere a un grupo heterocíclico bicíclico en donde los 2 ciclos están conectados a través de un solo átomo de carbono. Por ejemplo, la expresión “heterociclilo” puede referirse a un anillo monocíclico 5–7 que contiene 1 o 2 heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Por ejemplo, la expresión “heterociclilo” puede referirse a un espiro heterociclilo 6–10. Los ejemplos de heterociclilo incluyen dihidrofurano, dioxolano, dioxano, ditanio, piperazino, pirrolidina, dihidropirano, oxatiano, ditiolano, oxatiano, tiomorfolino, oxirano, aziridino, oxetano, oxepano, azetidino, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, piperazino, azepino, oxapino, oxaazepano, oxatiano, tiepano, azepano, dioxepano y diazepano. Un ejemplo no limitativo de un espiroheterociclilo es 2–oxaespiro[3.3]heptilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión “heteroarilo” se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 a 8 miembros o un sistema de anillo bicíclico, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados individualmente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o heteroátomo, seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, indazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridilo.

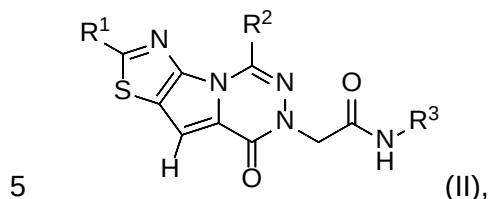
Como se usa en el presente documento, la expresión “arilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6–20 átomos de carbono en la porción del anillo. Típicamente, el arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6–20 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo. En una forma de realización preferida, arilo es fenilo.

A menos que se especifique lo contrario, la expresión “compuestos de la presente invención” se refiere a compuestos de fórmula (I), y sus subfórmulas, y sus sales, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluidas las sustituciones de deuterio). La expresión “compuestos de la (presente) invención” o “un compuesto de la (presente) invención” se refiere a un compuesto como se define en una cualquiera de las formas de realización mencionadas a continuación.

Aquí se describen diversas formas de realización de la invención, se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar formas de realización adicionales de la presente invención.

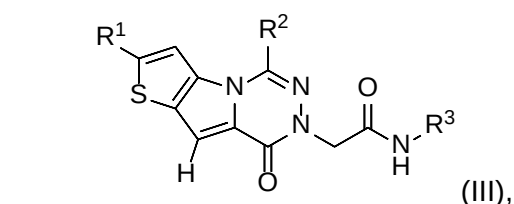
En la forma de realización 1, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describió anteriormente.

En la forma de realización 2, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) según la forma de realización 1, que tiene una fórmula (II):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 es metilo o H.

En la forma de realización 3, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) según la forma de realización 1, que tiene una fórmula (III):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 es halo o metilo.

En la forma de realización 4, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la forma de realización 1, 2 o 3, en donde R^3 es alquilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $NHC(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $NHC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, OH, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , halo y cicloalquilo C_3-C_5 que está también opcionalmente sustituido con OH o halo.

15

En la forma de realización 5, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde R^3 es alquilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de OH, NH_2 , $NHC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, halo y cicloalquilo C_3-C_5 que está también opcionalmente sustituido con OH o halo.

20

En la forma de realización 5a, y de acuerdo con la forma de realización 5, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es alquilo C_2-C_8 sustituido con OH o NH_2 . En una forma de realización particular, el alquilo C_2-C_8 también está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo o con un cicloalquilo C_3-C_5 que está opcionalmente sustituido con OH o halo. En una forma de realización particular, el alquilo C_2-C_8 también está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C_3-C_5 que está también opcionalmente sustituido con OH.

25

En la forma de realización 6, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores 1, 2 o 3, en donde R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquil $C_3-C_5-CH_2$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, $-OC(O)(alquilo\ C_1-C_4)$, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_4)$, CO_2H , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$.

En la forma de realización 6a, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquil $C_3-C_5-CH_2$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, $-OC(O)(alquilo\ C_1-C_4)$, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_4)$, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-CO_2H$, $-NH_2$.

En la forma de realización 6b, y según la forma de realización 6 o 6a, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquil $C_3-C_5-CH_2$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, $-OC(O)(alquilo\ C_1-C_4)$, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_4)$, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-CO_2H$, $-NH_2$.

En la forma de realización 6c, y según la forma de realización 6, 6a o 6b, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_3 es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, $-OC(O)(alquilo\ C_1-C_4)$, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_4)$, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-CO_2H$, $-NH_2$.

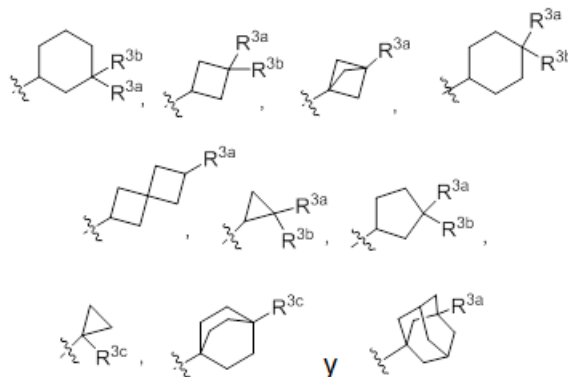
En la forma de realización 6d, y según la forma de realización 6, 6a, 6b o 6c, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_3 es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, $-OC(O)(alquilo\ C_1-C_4)$, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_4)$, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CO_2H , $-NH_2$.

En la forma de realización 6e, y de acuerdo con la forma de realización 6, 6a o 6b, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R_3 es cicloalquil $C_3-C_5-CH_2$ opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo,

–OC(O)(alquilo C₁–C₄), haloalquilo C₁–C₄, –C(O)O(alquilo C₁–C₄), hidroxialquilo C₁–C₄, alcoxi C₁–C₄, –NH₂.

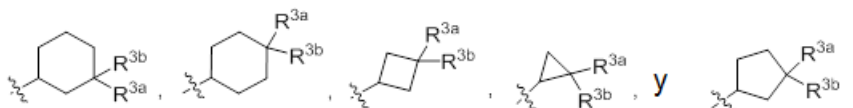
En la forma de realización 6f, y de acuerdo con la forma de realización 6, 6a, 6b o 6e, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R³ es cicloalquil C₃–C₅–CH₂ opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de –OH, alquilo C₁–C₄, cicloalquilo C₃–C₆, halo, –OC(O)(alquilo C₁–C₄), haloalquilo C₁–C₄, –C(O)O(alquilo C₁–C₄), hidroxialquilo C₁–C₄, alcoxi C₁–C₄, –CO₂H, –NH₂.

En la forma de realización 7, la invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la forma de realización 6, y las formas de realización 6, 6a, 6b, 6c o 6d, en donde R³ se selecciona de los siguientes:



en donde R^{3a}, R^{3b} y R^{3c} se seleccionan, de modo independiente, de H, –OH, alquilo C₁–C₄, cicloalquilo C₃–C₆, halo, –OC(O)(alquilo C₁–C₄), haloalquilo C₁–C₄, –C(O)O(alquilo C₁–C₄), hidroxialquilo C₁–C₄, alcoxi C₁–C₄, haloalcoxi C₁–C₄, –CO₂H, –NH₂, –NH(alquilo C₁–C₄).

En la forma de realización 7a, y según la forma de realización 7, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R³ se selecciona de los siguientes:



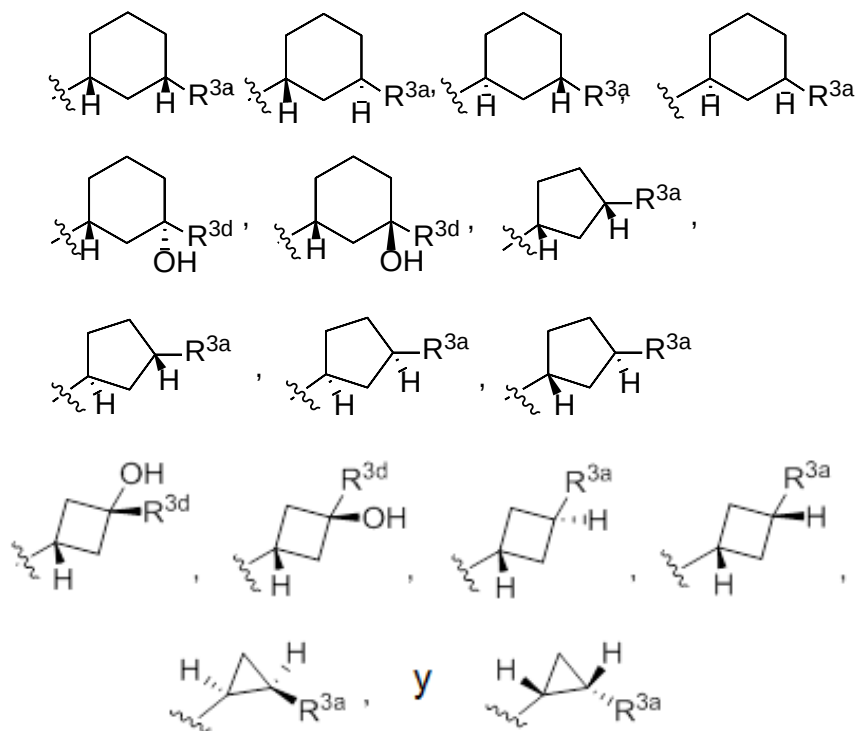
en donde R^{3a} y R^{3b} se seleccionan, de modo independiente, de H, –OH, alquilo C₁–C₄, cicloalquilo C₃–C₆, halo, –OC(O)(alquilo C₁–C₄), haloalquilo C₁–C₄, –C(O)O(alquilo C₁–C₄), hidroxialquilo C₁–C₄, alcoxi C₁–C₄, haloalcoxi C₁–C₄, –CO₂H, –NH₂, –NH(alquilo C₁–C₄).

En la forma de realización 7b, y según la forma de realización 7, o 7a, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables, en donde R^{3a} y R^{3b} se seleccionan, de modo independiente, de H, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$.

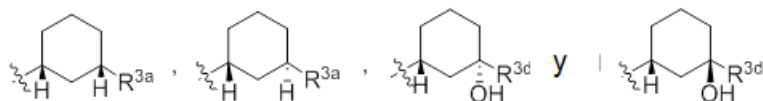
En la forma de realización 7c, según la forma de realización 7, 7a o 7b, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente

5 aceptables, en donde R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} seleccionado del grupo que consiste en:



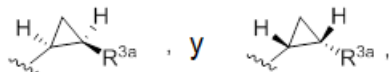
en donde R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$; y R^{3d} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, hidroxialquilo C_1-C_4 .

En la forma de realización 7d, y según la forma de realización 7, 7a, 7b o 7c, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} seleccionado del grupo que consiste en:



en donde R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$; y R^{3d} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, hidroxialquilo C_1-C_4 .

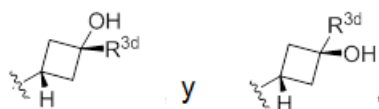
En la forma de realización 7e, según las formas de realización 7, 7a, 7b, 7c o 7d, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} preferentemente seleccionado del grupo que consiste en:



5

en donde R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

En la forma de realización 7f, y de acuerdo con las formas de realización 7, 7a, 7b, 7c, 7d o 7e, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} preferentemente seleccionado del grupo que consiste en:



15

en donde R^{3d} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, hidroxialquilo C_1-C_4 .

En la forma de realización 7g, y según la forma de realización 7, 7a, 7b, 7c, 7d o 7e, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en OH , CH_3 , $-OC(O)CH_3$, F , CF_3 , CHF_2 , $-C(O)OCH_3$, $-COCH_3$ o NH_2 . Preferentemente, R^{3a} es OH o F .

20

En la forma de realización 7h, y según la forma de realización 7c o 7d, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^{3d} es CH_3 .

En la forma de realización 8, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la forma de realización 1, 2 o 3, en donde R^3 es arilo mono- o bicíclico, un heteroarilo mono- o bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, haloalquilo C_1-C_4 , $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NHSO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)NH_2$, CO_2H , $C(O)\text{alquilo } C_1-C_4$.

30

5

10



15

R^3 se selecciona de los siguientes:



en donde R^{3e} se selecciona, de modo independiente, de –OH, alquilo C₁–C₄, cicloalquilo C₃–C₆, halo, –OC(O)(alquilo C₁–C₄), haloalquilo C₁–C₄, –C(O)O(alquilo C₁–C₄), hidroxialquilo C₁–C₄, alcoxi C₁–C₄, haloalcoxi C₁–C₄, –NH₂, –SO₂NH₂, –SO₂NH(alquilo C₁–C₄), –NHSO₂(alquilo C₁–C₄), –NH(alquilo C₁–C₄), –C(O)NH₂, CO₂H; y

5 R^{3g} se selecciona de H, alquilo C₁–C₄, cicloalquilo C₃–C₆, halo y haloalquilo C₁–C₄.

En la forma de realización 9b, y según la forma de realización 9a, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde preferentemente R^{3e} se selecciona del grupo que consiste en halo, OH, CH₃, CH₂OH, –NHS(O)₂CH₃, CF₃, CHF₂, C(O)CH₃, C(O)NH₂, CO₂H; y R^{3g} es H, CH₃ o halo.

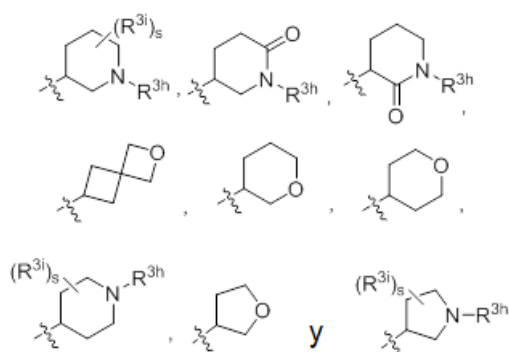
10 En la forma de realización 9c, y según la forma de realización 9a, o 9b, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^{3e} se selecciona, de modo independiente, de halo, OH, CH₃, CH₂OH, –NHS(O)₂CH₃, CF₃, NH₂; y R^{3g} es H, CH₃ o halo.

15 En la forma de realización 10, la invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con las formas de realización 1, 2 o 3, en donde R³ es un heterociclilo mono- o bicíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de –OH, oxo, cicloalquilo C₃–C₆, halo, –C(O)O–alquilo C₁–C₄, –C(O)alquilo C₁–C₄, y alquilo C₁–C₄ que está también opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo C₃–C₆, halo, alcoxi C₁–C₄, haloalcoxi C₁–C₄ y OH.

20 En la forma de realización 10a, y según la forma de realización 10, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con las formas de realización 1, 2 o 3, en donde R³ es un heterociclilo mono- o bicíclico opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de –OH, oxo, cicloalquilo C₃–C₆, halo, –C(O)O–alquilo C₁–C₄, –C(O)alquilo C₁–C₄, y alquilo C₁–C₄ que está también opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo C₃–C₆, halo, haloalcoxi C₁–C₄ y OH.

25 En la forma de realización 11, la invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con las formas de realización 10 o 10a, en donde R³ se selecciona de los siguientes:

30

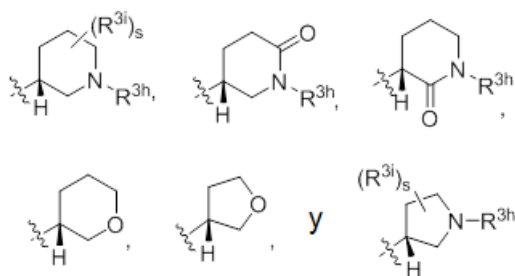


en donde R^{3h} se selecciona de H, cicloalquilo C_3-C_6 ; $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 ; $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 ; y
 5 alquilo C_1-C_4 que está también opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados, de
 modo independiente, de cicloalquilo C_3-C_6 , halo, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y OH; R^{3i} es H, halo,
 OH o alquilo; y s es 1 o 2.

En la forma de realización 11a, y según la forma de realización 11, la invención se refiere a un
 compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 en donde R^{3h} se selecciona de H, cicloalquilo C_3-C_5 , cicloalquil $C_3-C_5-CH_2-$, hidroxialquilo C_1-C_4 ,
 haloalquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_5 y también
 10 opcionalmente sustituido con OH, alquilo C_1-C_4 sustituido con haloalcoxi C_1-C_4 , $C(O)$ alquilo C_1-C_4 y
 $C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 .

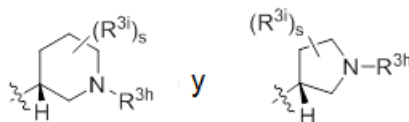
En la forma de realización 11b, y según la forma de realización 11, u 11a, la invención se refiere
 a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente
 aceptables, en donde R^{3i} es H, halo o CH_3 .

15 En la forma de realización 11c, y de acuerdo con la forma de realización 11, 11a u 11b, la
 invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales
 farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 se selecciona de los siguientes:



en donde R^{3h} se selecciona de H, cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 , y
 20 alquilo C_1-C_4 que está también opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados, de
 modo independiente, de cicloalquilo C_3-C_6 ; R^{3i} es H, halo, OH o alquilo; y s es 1 o 2.

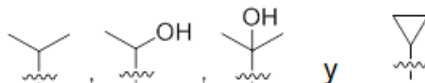
En la forma de realización 11d, y de acuerdo con la forma de realización 11, 11a, 11b u 11c, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 tiene preferentemente la siguiente estructura



- 5 en donde R^{3h} se selecciona de H, cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 que está también opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo C_3-C_6 , halo, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y OH; R^{3i} es H, halo, OH o alquilo; y s es 1 o 2.

- 10 En la forma de realización 12, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, cualquiera de las formas de realización 1 a 5, 5a, 6, 6a-6f, 7, 7a-7h, 8, 9, 9a-9c, 10, 10a, 11 y 11a-11d), en donde R^1 es cloro o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 En la forma de realización 13, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, cualquiera de las formas de realización 1 a 5, 5a, 6, 6a-6f, 7, 7a-7h, 8, 9, 9a-9c, 10, 10a, 11, 11a-11d y 12), en donde R^2 se selecciona de:



- 20 En la forma de realización 14, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la forma de realización 1, en donde el compuesto se selecciona de:

- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida;
 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piridin-3-il)acetamida;
 25 2-(2-Cloro-5-(1-hidroxietil)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida;
 2-(5-Ciclopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piridin-3-il)acetamida;
 2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piridin-3-il)acetamida;
 30

- 2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida;
- 2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piridin-3-il)acetamida;
- 5 2-(2-Cloro-5-(2-idroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piridin-3-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-(2-idroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida;
- (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida;
- 10 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(tiazol-5-il)acetamida;
- 15 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-cloropiridin-3-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(5-fluoropirimidin-4-il)acetamida;
- 20 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(5-cloropirimidin-4-il)acetamida;
- (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida;
- 25 (S)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida;
- (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-oxopiperidin-3-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)acetamida;
- 30 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R,3R)-3-idroxiciclohexil)acetamida;
- N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;

- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1r.3r)-3-hidroxi-1-metilciclo butil)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)acetamida;
- 5 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3.3-dimetilciclobutil)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R.3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)acetamida;
- 10 (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)acetamida;
- (R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)acetamida;
- 15 (R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)acetamida;
- (R)-2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida clorhidrato;
- (R)-2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-
- 20 metilpiperidin-3-il)acetamida;
- (R)-2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-oxopiperidin-3-il)acetamida;
- (R)-2-(5-Ciclopropil-2-fluoro-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida;
- 25 (R)-2-(5-Ciclopropil-2-fluoro-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida;
- (R)-2-(2-Cloro-5-ciclopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida clorhidrato;
- (R)-2-(2-Cloro-5-ciclopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-
- 30 metilpiperidin-3-il)acetamida;
- (R)-2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida;
- (R)-2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-oxopiperidin-3-il)acetamida;

- (R)-2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida;
 N-Ciclopropil-2-(5-isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;
- 5 2-(2-Cloro-5-(1-hidroxietil)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piridin-3-il)acetamida;
 2-(2-Cloro-5-(1-hidroxietil)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((R)-piperidin-3-il)acetamida clorhidrato;
 2-(2-Cloro-5-(1-hidroxietil)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)acetamida;
- 10 2-(2-Cloro-5-(1-hidroxietil)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)acetamida;
 (R)-2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-oxopiperidin-3-il)acetamida;
- 15 N-((1R,3R)-3-Hidroxiciclohexil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;
 (R)-2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida;
 (R)-2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)acetamida;
- 20 (R)-2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida;
 N-Ciclopropil-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;
 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)acetamida;
- 25 (1r,4r)-4-(2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico;
 (1s,4s)-4-(2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico;
- 30 (1R,3S)-3-(2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico;
 ter-Butil ((1R,3S)-3-(2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexil)carbamato;
 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
- 35

- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2.4-difluorofenil)acetamida;
- (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida;
- 5 (R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1r.3r)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-
- 10 ciclopropilacetamida;
- 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R.3R)-3-hidroxi ciclohexil)acetamida;
- 15 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1H-indazol-6-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-
- 20 (1H-indol-6-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-hidroxi-etil)acetamida;
- (S)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-hidroxi-propil)acetamida;
- 25 (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-hidroxi-propil)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1r.3r)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-
- 30 hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-hidroxi-spiro[3.3]heptan-2-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)acetamida;

- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida;
- 5 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)acetamida;
- (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(2-(trifluorometoxi) etil)piperidin-3-il)acetamida;
- (R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida;
- 10 (2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)acetamida;
- 15 (R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(2.2.2-trifluoroetil)piperidin-3-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R,3R)-3-hidroxi-3-metil ciclohexil)acetamida;
- 2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)acetamida;
- 20 (R)-2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-hidroxiopropil)acetamida;
- 2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida;
- 25 2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida;
- (R)-2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida;
- (R)-N-(1-(2-Fluoroetil)piperidin-3-il)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;
- 30 N-((1R,3R)-3-Hidroxi-3-metilciclohexil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;
- N-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;

- (R)-2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida;
 N-((1s.3s)-3-Hidroxi-3-metilciclobutil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;
 5 N-(3-Hidroxi-3-metilbutil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;
 (R)-N-(2-Hidroxipropil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;
 N-Ciclopropil-2-(5-isopropil-2-metil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;
 10 (R)-2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)acetamida;
 N-Ciclopentil-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;
 (S)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
 15 (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
 2-(2-Cloro-5-Isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-ciclopentilacetamida;
 20 (S)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida;
 (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida;
 (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)acetamida;
 25 (S)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)acetamida;
 (R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxipropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida;
 30 (S)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxipropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida;
 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1r.3r)-3-hidroxiciclobutil)acetamida;
 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxiciclobutil)acetamida;
 35

- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-(1-hidroxiciclopropil)etil)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)acetamida;
- 5 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-(difluorometil)pirimidin-4-il)acetamida;
- Metil 3-(2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilato;
- 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1S,3R,5S)-3-hidroxiadamantan-1-il)acetamida;
- 10 N-(3-Aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;
- 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)acetamida;
- 15 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-il)acetamida;
- Ácido (1r,4r)-4-(2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico;
- Ácido (1r,4r)-4-(2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico;
- 20 Ácido (1r,4r)-4-(2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico;
- Ácido (1r,4r)-4-(2-(2-Cloro-5-ciclopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico;
- 25 Ácido (1r,4r)-4-(2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico;
- Ácido 3-(2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxílico;
- (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida;
- 30 (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)acetamida;
- (R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida;

(R)-N-(1-Ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida;

2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((R)-1-((R)-2-hidroxipropil)piperidin-3-il)acetamida;

5 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((R)-1-((S)-2-hidroxipropil)piperidin-3-il)acetamida;

(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-3-il)acetamida;

10 (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-((1-hidroxiciclo butil)metil)piperidin-3-il)acetamida;

(R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxipropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-etilpiperidin-3-il)acetamida;

(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il)acetamida; y

15 (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)acetamida.

En la forma de realización 14a, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto es 2-(2-fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En la forma de realización 14b, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto es (R)-2-(2-cloro-5-(2-hidroxipropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En la forma de realización 14c, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto es 2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la forma de realización 14d, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto es (R)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 En la forma de realización 14e, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto es N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la forma de realización 14f, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto es (*R*)-2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-ciclobutylpiperidin-3-il)acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la forma de realización 14g, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto es 2-(2-fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la forma de realización 14h, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto es 2-(2-cloro-5-(2-hidroxipropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la forma de realización 14i, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto es N-((1R.3R)-3-hidroxiciclohexil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la forma de realización 14j, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto es ácido (1r.4r)-4-(2-(2-fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la forma de realización 15, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a, 9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 11c, 11d, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i y 14j, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En la forma de realización 16, la invención se refiere a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a, 9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 11c, 11d, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i y 14j, y uno o más agentes terapéuticos.

En la forma de realización 17, la invención se refiere a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la forma de realización 16, en donde uno o más agentes terapéuticos se seleccionan independientemente de agonistas del receptor farnesoide X (FXR); antiesteatóticos; antifibróticos; inhibidores de JAK; inhibidores de punto de control que incluyen inhibidores anti-PD1, inhibidores anti-LAG-3, inhibidores anti-TIM-3 o inhibidores anti-PDL1; quimioterapia, radioterapia y procedimientos quirúrgicos; terapias reductoras de urato; anabolizantes y

terapia regenerativa del cartílago; bloqueo de IL-17; inhibidores del complemento; inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (inhibidores de BTK); inhibidores del receptor tipo Toll (inhibidores TLR7/8); terapia CAR-T; agentes antihipertensivos; agentes reductores del colesterol; inhibidores de leucotrieno A4 hidrolasa (LTAH4); inhibidores de SGLT2; agonistas $\beta 2$; agentes antiinflamatorios; medicamentos antiinflamatorios no esteroides ("AINE"); medicamentos de ácido acetilsalicílico (AAS), incluida la aspirina; paracetamol; tratamientos de terapia regenerativa; tratamientos de fibrosis quística; o tratamiento aterosclerótico.

En una forma de realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de NLRP3 en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a, 9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 11c, 11d, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i y 14j.

En una forma de realización, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de enfermedades/trastornos relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado a criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), inflamatorio trastornos relacionados con la artritis (por ejemplo, gota, hiperoxaluria, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía aguda o crónica, enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación esclerosis, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer ase), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (PAD), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis), en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a,

9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 11c, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i y 14j. En particular, la enfermedad o trastorno se selecciona preferentemente de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), gota, hiperoxaluria, pseudogota (condrocalcinosis), enfermedad hepática crónica, NASH, trastornos relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En la forma de realización 18, la invención se refiere a un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a, 9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 11c, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i y 14j, o una combinación de acuerdo con las formas de realización 16 a 17, para usar como medicamento, en particular para inhibir la actividad de NLRP3. En particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j, para uso como medicamento. En particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j, para usar como un medicamento para inhibir la ruta de NLRP3. En otra forma de realización particular, la invención se refiere a una combinación de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 16 a 17, para uso como medicamento.

En la forma de realización 19, la invención se refiere a un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en donde la señalización de NLRP3 contribuye a la patología, y/o síntomas, y/o progresión, de dicha enfermedad o trastorno.

En la forma de realización 20, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno en donde la señalización de NLRP3 contribuye a la patología, y/o síntomas, y/o progresión, de dicha enfermedad o trastorno, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j.

En la forma de realización 21, la invención se refiere a un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a, 9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 11c, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i y 14j, para usar de

acuerdo con la forma de realización 19, o para un método de tratamiento de acuerdo con la forma de
 realización 20, en donde se selecciona la enfermedad o trastorno de enfermedades/trastornos
 relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades
 autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por
 5 ejemplo, síndrome periódico asociado a la criopirina), enfermedades/trastornos relacionados con el
 hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica
 (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la
 artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide,
 artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo,
 10 hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo,
 nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis),
 enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección
 cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer),
 enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo
 15 cardiovascular (RVRC), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones
 relacionadas, enfermedad arterial periférica (PAD), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades
 inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación
 de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad y
 enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón,
 20 neoplasias mieloproliferativas, leucemia, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En un
 aspecto particular, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) y
 (III–A), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la enfermedad o trastorno se
 selecciona preferentemente de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad
 de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía,
 25 retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), enfermedad hepática crónica, NASH,
 trastornos relacionados con neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral,
 lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo
 cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión), hidradenitis
 supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon,
 30 cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD),
 mielofibrosis).

En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una
 de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1,
 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a, 9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a,
 35 11b, 11c, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i y 14j, para su uso en el tratamiento de

una enfermedad o trastorno seleccionado de enfermedades/trastornos relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado a criopirina), anemia falciforme, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide s, artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (PAD), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En un aspecto particular de la forma de realización 21, la invención se refiere a un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona preferentemente de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), células falciformes enfermedad, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), enfermedad hepática crónica, NASH, trastornos relacionados con neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En la forma de realización 22, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad del inflammasoma NLRP3 en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j.

Dependiendo de la elección de los materiales y procedimientos de partida, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles estereoisómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de estereoisómeros, como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo en la cantidad de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los estereoisómeros posibles, incluidas las mezclas racémicas, mezclas diastereoisoméricas y formas ópticamente puras. Los estereoisómeros ópticamente activos (R) y (S) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas. La invención también está destinada a incluir cualquier átomo de carbono pseudo-asimétrico, representado aquí como (r) y (s), y que son invariables en la reflexión en un espejo pero se invierten mediante el intercambio de cualesquiera dos entidades (PAC 1996, 68, 2193, *Basic terminology of stereochemistry IUPAC recommendations 1996*).

Como se usa en el presente documento, los términos “sal” o “sales” se refieren a una adición de ácido o una sal de adición de base de un compuesto de la invención. Las “sales” incluyen en particular “sales farmacéuticamente aceptables”. La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas formas de realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de cualquiera de las fórmulas (I) a (III) en forma salina de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clortofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, melato de melato, manilato, melato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, trifacetato de tosilato, trifacetato de tosilato o xinafoato.

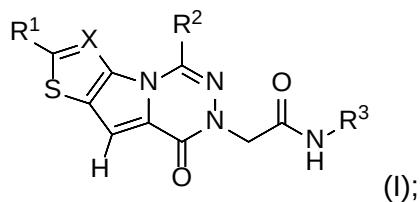
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de cualquiera de las fórmulas (I) a (III) en forma salina de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, cobre, isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina o trometamina.

Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas de los compuestos marcadas isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

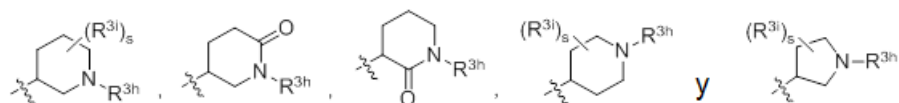
Además, la incorporación de ciertos isótopos, particularmente el deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico o la tolerabilidad. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de deuterio puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión “factor de enriquecimiento isotópico” como se usa en el presente documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de 52.5% de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de deuterio incorporación), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos

5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de deuterio incorporación), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio). Debe entenderse que la expresión “factor de enriquecimiento isotópico” puede aplicarse a cualquier isótopo de la misma manera que se describe para el deuterio.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I),



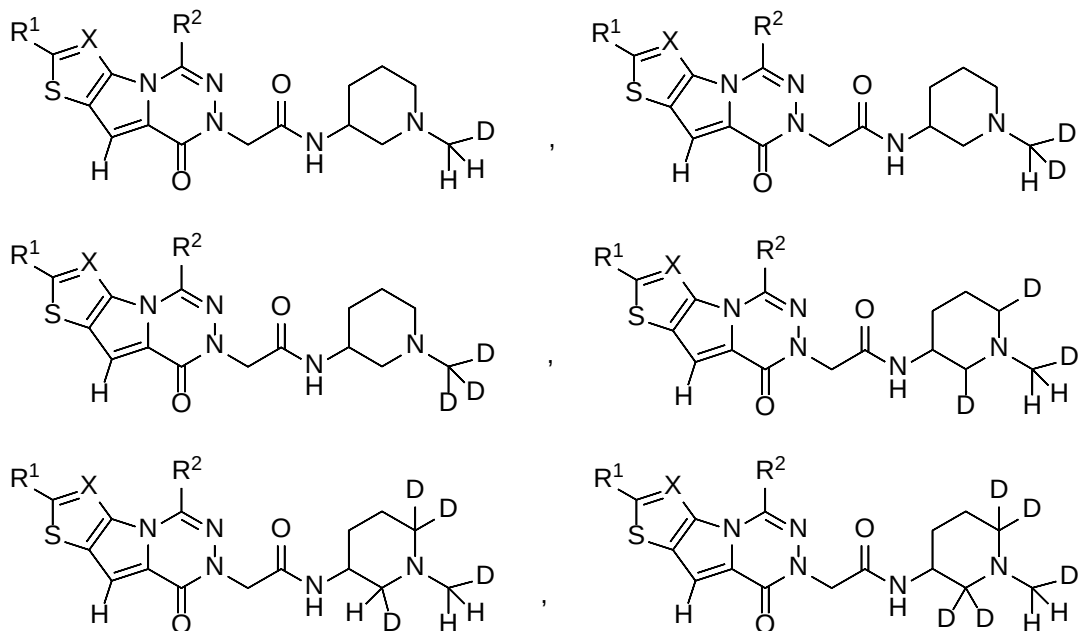
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cuando R^3 se selecciona de los siguientes:

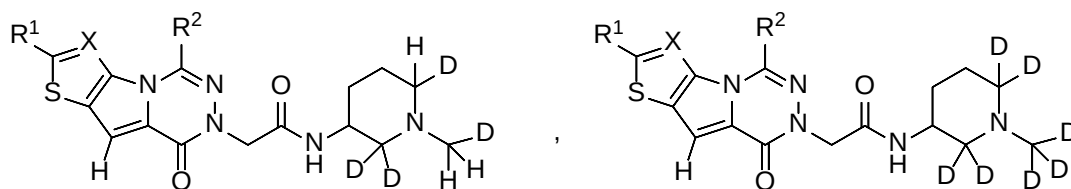


10

con R^{3i} y R^{3h} como se definen en la forma de realización 11, 11a, 11b o 11c, y uno o más átomos de hidrógeno presentes en R^{3i} y/o R^{3h} pueden reemplazarse con un átomo de deuterio (incluyendo R^{3i} o R^{3h} como un átomo de deuterio). Por ejemplo, pero sin limitación, el deuterio se puede incorporar de la siguiente manera:

15





Otros ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I respectivamente. En consecuencia, debe entenderse que la invención incluye compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos mencionados anteriormente, incluidos, por ejemplo, isótopos radiactivos, como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que los isótopos no radiactivos, como ^2H y ^{13}C están presentes. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente en general pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y las preparaciones adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los no marcados reactivo previamente empleados.

COMPOSICION FARMACEUTICA

Como se usa en el presente documento, la expresión “composición farmacéutica” se refiere a un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para administración oral o parenteral.

Como se usa en el presente documento, la expresión “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia útil en la preparación o uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, disolventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes tamponantes adecuados, emulsionantes, agentes retardadores de la absorción, sales, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y combinaciones de los mismos, como conocerán los expertos en la materia (ver, para ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049–1070).

La expresión “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una proteína actividad, o mejorar los síntomas, aliviar condiciones, retrasar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una forma de realización no limitante, la expresión “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, un trastorno o una enfermedad (i) mediada por NLRP3, o (ii) asociada con la actividad de NLRP3, o (iii) caracterizado por la actividad (normal o anormal) de NLRP3; o (2) reducir o inhibir la actividad de NLRP3; o (3) reducir o inhibir la expresión de NLRP3. En otra forma de realización no limitante, la expresión “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, a un tejido, a un material biológico no celular, o a un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de NLRP3; o al menos reducir o inhibir parcialmente la expresión de NLRP3.

Como se usa en este documento, la expresión “sujeto” se refiere a primates (por ejemplo, humanos, machos o hembras), perros, conejos, cobayas, cerdos, ratas y ratones. En ciertas formas de realización, el sujeto es un primate. En otra forma de realización más, el sujeto es un humano.

Como se usa en el presente documento, la expresión “inhibir”, “inhibición” o “inhibiendo” se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno o enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad de referencia de una actividad o proceso biológico. Específicamente, inhibir NLRP3 o inhibir la ruta del inflamasoma NLRP3 comprende reducir la capacidad de la ruta del inflamasoma NLRP3 o NLRP3 para inducir la producción de IL-1 β y/o IL-18. Esto se puede lograr mediante mecanismos que incluyen, entre otros, inactivar, desestabilizar y/o alterar la distribución de NLRP3.

Como se usa en este documento, la expresión “NLRP3” incluye, sin limitación, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, hebras polinucleotídicas sentido y antisentido, secuencias complementarias, péptidos, polipéptidos, proteínas, moléculas NLRP homólogas y/u ortólogas, isoformas, precursores, mutantes, variantes, derivados, variantes de empalme, alelos, diferentes especies y fragmentos activos de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión “tratar”, “tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar o mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retrasar o detener el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos) del mismo); o aliviar o mejorar al menos un parámetro físico o biomarcador asociado con la enfermedad o trastorno, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles para el paciente.

Como se usa en el presente documento, la expresión “prevenir”, “previniendo” o “prevención” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno; o retrasar la aparición o progresión de la enfermedad o trastorno.

5 Como se usa en este documento, un sujeto “necesita” de un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en calidad de vida de dicho tratamiento.

Como se usa en el presente documento, la expresión “un”, “una”, “el” y “la” y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario indicado aquí o claramente contradicho por el contexto.

10 Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en este documento tiene la intención de iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

15 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del (de los) compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo, la configuración (R), (S) o (R, S). En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico en
20 la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces dobles insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma cis (Z) o trans (E).

Por consiguiente, como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como estereoisómeros geométricos (cis o trans)
25 sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos. (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Las mezclas de estereoisómeros resultantes se pueden separar en base a las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros, diastereómeros, racematos puros o sustancialmente puros, geométricos u ópticamente puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.
30

Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodos ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diastereoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear un resto básico para resolver los compuestos de la presente
35 invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con

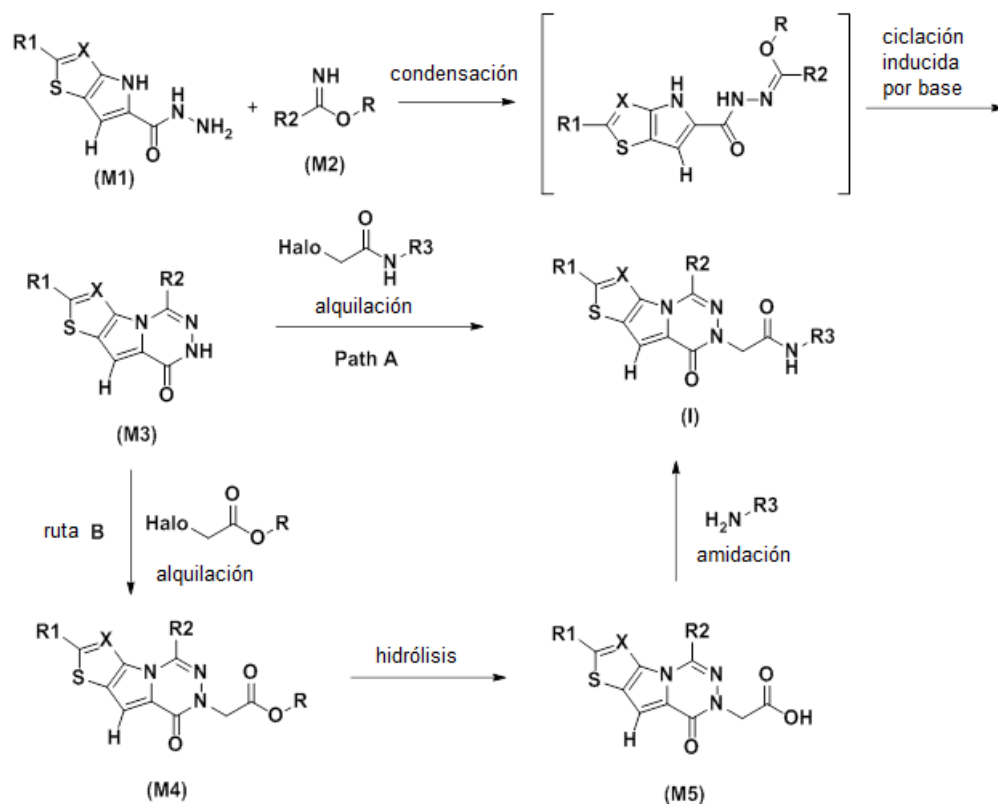
un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O, O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando un adsorbente quiral.

5 MÉTODO DE SINTETIZAR LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la definición de compuesto de fórmula (I), por las rutas descritas en los siguientes Esquemas o los Ejemplos. Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se
10 indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en este documento tiene la intención de ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra manera. En los siguientes métodos generales, R¹, R², R³, halo y X son como se definieron previamente en las formas de realización anteriores, o se limitan a designaciones en los
15 Esquemas. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida están disponibles comercialmente o se preparan por métodos conocidos.

Esquema de reacción 1

Los compuestos de la presente invención, como se describe en el presente documento, pueden
20 prepararse mediante una secuencia de reacción mostrada en el Esquema 1 (a continuación), mediante el cual una pirrol-5-carbohidrazida (M1) bicíclica apropiadamente sustituida se hace reaccionar con la sal clorhidrato de un imidato apropiado (M2) en donde R es alquilo C₁-C₄, seguido de ciclación inducida por bases, por ejemplo, con KOtBu, para dar triazinona (M3) que luego se alquila con una haloacetamida apropiada (Ruta A) y una base, por ejemplo, Cs₂CO₃ o LiHMDS, para proporcionar un
25 compuesto objetivo de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, directamente, o se alquila con un haloacetato de alquilo apropiado en donde R es alquilo C₁-C₄ (Ruta B) y una base, por ejemplo, Cs₂CO₃, para proporcionar el éster (M4) que normalmente se escinde, por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo, LiOH acuoso en THF para producir el ácido intermedio (M5), seguido de la amidación con R³-NH₂ (en donde si R³ tiene un grupo funcional como OH, NH₂, CO₂H, dicho
30 grupo está opcionalmente protegido) usando condiciones de acoplamiento estándar, por ejemplo, HATU o EDC/HOBt y base, por ejemplo, base de Hünig, opcionalmente seguida de una etapa de desprotección adicional para proporcionar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

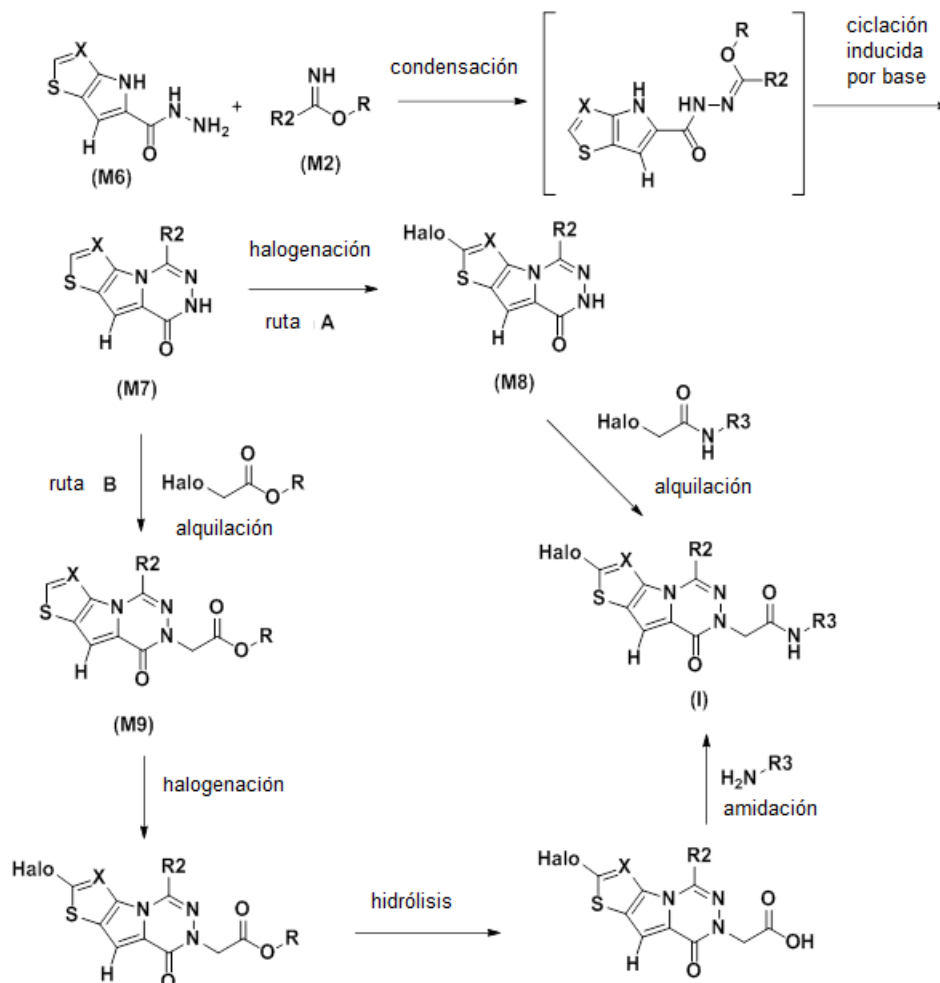


Esquema 1

Esquema de reacción 2

- 5 Alternativamente, los compuestos de la presente invención, como se describe en el presente documento, pueden prepararse mediante una secuencia de reacción mediante la cual un pirrol-5-carbohidrazida (M6) bicíclico apropiadamente sustituido se hace reaccionar con la sal clorhidrato de un imidato apropiado en donde R es alquilo C₁-C₄ (M2) seguido de la ciclación inducida por la base, por ejemplo, con K⁺OtBu, para dar triazinona (M7) que está halogenada (Ruta A), por ejemplo, con NCS,
- 10 NBS en THF, para dar el intermedio (M8) que luego se alquila con una haloacetamida apropiada en donde R es alquilo C₁-C₄ y una base, por ejemplo, Cs₂CO₃ o LiHMDS, para proporcionar un compuesto objetivo de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, directamente.
- Alternativamente, (M7) se alquila con un haloacetato de alquilo apropiado (Ruta B) y una base, por ejemplo, Cs₂CO₃, para proporcionar el éster (M9) que está halogenado, por ejemplo, con NCS, para
- 15 producir el intermedio (M10) que normalmente se escinde, por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo, LiOH acuoso en THF para producir el ácido intermedio (M11), seguido de la amidación con R₃-NH₂ (en donde si R₃ tiene un grupo fundamental como OH, NH₂, CO₂H, dicho grupo está opcionalmente protegido) condiciones de acoplamiento estándar, por ejemplo, HATU o EDC/HOBt y base, por ejemplo, base de Hünig, opcionalmente seguida de una etapa de desprotección adicional

para proporcionar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se muestra en el Esquema 2 (a continuación).



Esquema 2

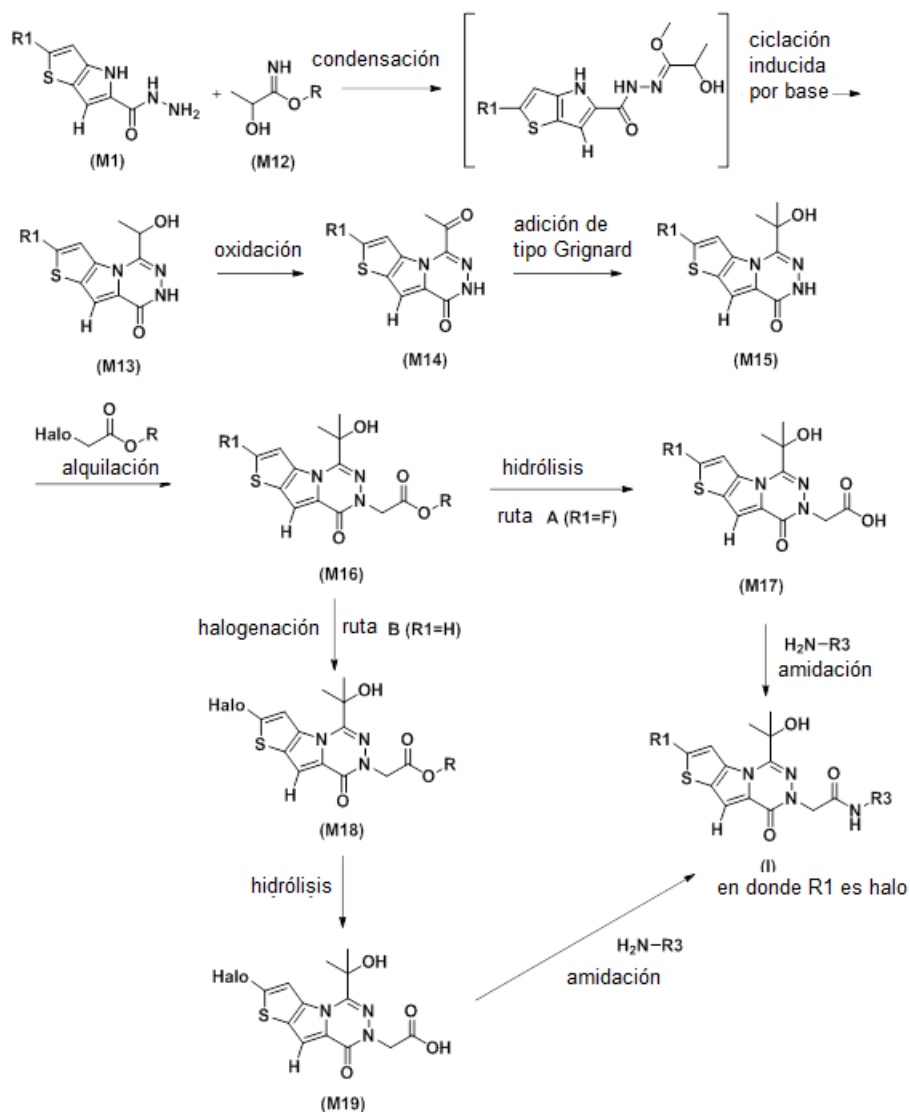
5

Esquema de reacción 3

Alternativamente, los compuestos de la presente invención en los que R² es -C(CH₃)₂OH, como se define en el presente documento, se pueden preparar mediante una secuencia de reacción mediante la cual se hace reaccionar una pirrol-5-carbohidrazida (M1) bicíclica apropiadamente sustituida con la sal de clorhidrato de una sustancia apropiada 2-hidroxiopropanimidato de alquilo (M12), en donde R es alquilo C₁-C₄ (M12) seguido de ciclación inducida por bases, por ejemplo, con KOtBu, para dar triazinona (M13) que se oxida, por ejemplo, con peryodinano de Dess-Martin, para proporcionar cetona (M14), que se somete a una reacción de adición de tipo Grignard, típicamente facilitada con, por ejemplo, derivados de lantánidos, por ejemplo, CeCl₃ o LaCl₃, para dar el intermedio (M15) seguido de

10

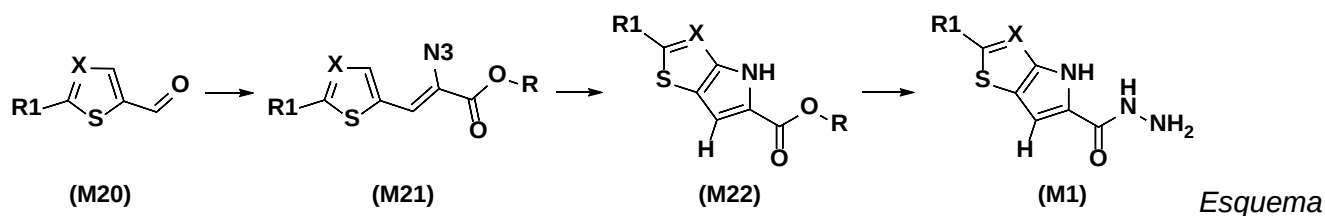
alquilación con un haloacetato apropiado en donde R es alquilo C_1-C_4 y una base, por ejemplo, Cs_2CO_3 o $LiHMDS$, para producir el éster (M16), que se hidroliza (Ruta A), por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo, $LiOH$ acuoso en THF para producir el ácido intermedio (M17), seguido de la amidación con R^3-NH_2 (en donde si R^3 tiene un grupo fundamental como OH, NH_2 , CO_2H , dicho grupo
5 está opcionalmente protegido) usando condiciones de acoplamiento estándar, por ejemplo, HATU o EDC/HOBt y base, por ejemplo, base de Hünig, opcionalmente seguida de una etapa de desprotección adicional para proporcionar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o está halogenado (Ruta B), por ejemplo, con NCS o NBS, para producir el intermedio (M18)
10 que normalmente se escinde, por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo, $LiOH$ acuoso en THF para producir el ácido intermedio (M19), seguido de amidación con aminas protegidas apropiadamente usando condiciones de acoplamiento estándar, por ejemplo, HATU o EDC/HOBt y base, por ejemplo, base de Hünig, opcionalmente seguida de una etapa de desprotección adicional para proporcionar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se muestra en el Esquema 3 (a continuación):



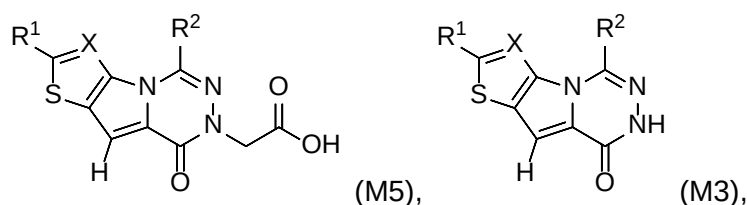
Esquema 3

Esquema de reacción 4

- 5 Los pirrol-5-carbohidrazidas (M1) bicíclicos, si no están disponibles comercialmente, pueden prepararse mediante una secuencia de reacción que se muestra en el Esquema 4 (a continuación), mediante la cual un aldehído apropiadamente sustituido (M20) reacciona con un 2-azidoacetato de alquilo y una base, por ejemplo, NaOEt, para dar azido-acrilato en donde R es alquilo C₁-C₄ (M21) seguido de ciclación térmica para dar el biciclo (M22) que se transforma en la hidrazida (M1) deseada por reacción con hidrazida.
- 10



En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado del grupo que consiste en:



en donde X, R¹ y R² son como se definen en la forma de realización 1.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el Esquema 1, Esquema 2, Esquema 3 o Esquema 4 anterior, el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (M3) con un compuesto de fórmula halo-CH₂-C(O)NHR₃, en donde R³ es como se define aquí, para obtener un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el Esquema 1, Esquema 2, Esquema 3 o Esquema 4 anterior, en donde el proceso comprende las etapas de:

(i) preparar un compuesto de fórmula (M3),

(ii) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (M3) con un compuesto de fórmula halo-CH₂-C(O)NHR₃, en donde R³ es como se define aquí, para obtener un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización más, la invención se refiere a un proceso alternativo para preparar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el Esquema 1, Esquema 2, Esquema 3 o Esquema 4 anterior, el proceso comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (M3) con un compuesto de fórmula halo-CH₂-C(O)OR, en donde R es alquilo C₁-C₄,

(ii) escindir el grupo éster para obtener un compuesto de fórmula (M5), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

(iii) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (M5) con una amida de fórmula $\text{NH}_2\text{--R}_3$, en donde R_3 es como se define aquí, para obtener un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde el compuesto de fórmula (M3), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se prepara opcionalmente antes de reaccionar.

Los procesos pueden extenderse para preparar cualquiera de los compuestos de fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente documento. Dependiendo de los materiales de partida y la ruta seleccionada, como se menciona en el Esquema 1, Esquema 2, Esquema 3 o Esquema 4 anterior, un experto sabría cómo preparar el compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Ciertas variantes o procesos alternativos se describen a continuación en la sección experimental.

La invención incluye, además, cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza un producto intermedio obtenible en cualquier etapa del mismo como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes, o en donde los materiales de partida se forman in situ en las condiciones de reacción, o en donde los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización adicional, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos aquí. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración, tales como administración oral, administración parenteral (por ejemplo, por inyección, infusión, administración transdérmica o tópica) y administración rectal. La administración tópica también puede pertenecer a la inhalación o aplicación intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en forma sólida (que incluye, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (que incluye, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las tabletas pueden estar recubiertas con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más de:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si es deseado

- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

5 MÉTODO DE USO DE LA INVENCION

Existe evidencia de un papel de IL-1 e IL-18 inducidas por NLRP3 en las respuestas inflamatorias que ocurren en conexión o como resultado de una multitud de trastornos diferentes (Menu et al., *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, 166, 1–15; Strowig et al., *Nature*, 2012, 481, 278–286). Se ha encontrado que las mutaciones de NLRP3 son responsables de un conjunto de enfermedades autoinflamatorias raras conocidas como CAPS (Ozaki et al., *J. Inflammation Research*, 2015, 8:15–27; Schroder et al., *Cell*, 2010, 140: 821– 832; Menu et al., *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, 166, 1–15). CAPS son enfermedades hereditarias caracterizadas por fiebre recurrente e inflamación y están compuestas por tres trastornos autoinflamatorios que forman un continuo clínico. Estas enfermedades, en orden creciente de gravedad, son el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS), el síndrome de Muckle–Wells (MWS) y el síndrome articular neurológico cutáneo crónico infantil (CINCA; también llamado enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal, NOMID), y todos Se ha demostrado que son el resultado de mutaciones de ganancia de función en el gen NLRP3, lo que conduce a una mayor secreción de IL-1 beta. NLRP3 también se ha implicado en una serie de enfermedades autoinflamatorias, que incluyen artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné (PAPA), síndrome de Sweet, osteomielitis crónica no bacteriana (CNO) y acné vulgar (Cook et al., *Eur. J. Immunol.*, 2010, 40, 595–653).

Se ha demostrado que una serie de enfermedades autoinmunes implican NLRP3, incluyendo, en particular, la esclerosis múltiple, diabetes tipo 1 (T1D), psoriasis, artritis reumatoide (AR), enfermedad de Behcet, síndrome de Schnitzler, síndrome de activación de macrófagos (Braddock et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2004, 3, 1–10; Inoue et al., *Immunology*, 2013, 139, 11–18; Coll et al., *Nat. Med.* 2015, 21 (3), 248–55; Scott et al., *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016, 34 (1), 88–93), lupus eritematoso sistémico y sus complicaciones como la nefritis lúpica (Lu et al., *J. Immunol.*, 2017, 198 (3), 1119–29), y esclerosis sistémica (Artlett et al., *Arthritis Rheum.* 2011, 63 (11), 3563–74). También se ha demostrado que NLRP3 desempeña un papel en una serie de enfermedades pulmonares, incluido el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), el asma (incluido el asma resistente a los esteroides), la asbestosis y la silicosis (De Nardo et al., *Am. J. Pathol.*, 2014, 184: 42–54; Kim et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2017, 196 (3), 283–97). También se ha sugerido que NLRP3 tiene un papel en una serie de afecciones del sistema nervioso central, incluidas la esclerosis múltiple (EM), la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia, la enfermedad de Huntington, la malaria cerebral, la lesión cerebral por meningitis neumocócica (Walsh et al., *Nature Reviews*, 2014,

15, 84–97; y Dempsey et al., *Brain. Behav. Immun.* 2017, 61, 306–16), aneurismas intracraneales (Zhang et al., *J. Stroke y Cerebrovascular Dis.*, 2015, 24, 5, 972–9) y lesión cerebral traumática (Ismael et al., *J. Neurotrauma.*, 2018, 35 (11), 1294–1303). También se ha demostrado que la actividad de NLRP3 está involucrada en diversas enfermedades metabólicas, incluida la diabetes tipo 2 (T2D) y sus complicaciones específicas de órganos, aterosclerosis, obesidad, gota, pseudogota, síndrome metabólico (Wen et al., *Nature Immunology*, 2012, 13, 352–357; Duewell et al., *Nature*, 2010, 464, 1357–1361; Strowig et al., *Nature*, 2014, 481, 278–286), y esteatohepatitis no alcohólica (Mridha et al., *J. Hepatol.* 2017, 66 (5), 1037–46). También se ha sugerido un papel para NLRP3 a través de IL–1 beta en aterosclerosis, infarto de miocardio (van Hout et al., *Eur. Heart J.* 2017, 38 (11), 828–36), insuficiencia cardíaca (Sano et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 71 (8), 875–66), aneurisma aórtico y disección (Wu et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 2017.37 (4), 694–706) y otros eventos cardiovasculares (Ridker et al., *N. Engl. J. Med.*, 2017, 377 (12), 1119–31).

Otras enfermedades en las que se ha demostrado que NLRP3 está involucrada incluyen: enfermedades oculares como la degeneración macular relacionada con la edad, tanto húmeda como seca (Doyle et al., *Nature Medicine*, 2012, 18, 791–798; Tarallo et al., *Cell* 2012, 149 (4), 847–59), retinopatía diabética (Loukovaara et al., *Acta Ophthalmol.*, 2017, 95 (8), 803–8), uveítis no infecciosa y daño del nervio óptico (Puyang et al., *Sci Rep.* 2016, 6, 20998); enfermedades hepáticas que incluyen esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y hepatitis alcohólica aguda (Henao–Meija et al., *Nature*, 2012, 482, 179–185); reacciones inflamatorias en el pulmón y la piel (Primiano et al., *J. Immunol.* 2016, 197 (6), 2421–33) incluyendo hipersensibilidad de contacto (como el penfigoide ampolloso (Fang et al., *J Dermatol Sci.* 2016, 83 (83) 2, 116–23)), dermatitis atópica (Niebuhr et al., *Allergy*, 2014, 69 (8), 1058–67), hidradenitis supurativa (Alikhan et al., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 60 (4), 539–61), y sarcoidosis (Jager et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, 191, A5816); reacciones inflamatorias en las articulaciones (Braddock et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2004, 3, 1–10); esclerosis lateral amiotrófica (Gugliandolo et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, 19 (7), E1992); fibrosis quística (Iannitti et al., *Nat. Commun.*, 2016, 7, 10791); accidente cerebrovascular (Walsh et al., *Nature Reviews*, 2014, 15, 84–97); enfermedad renal crónica (Granata et al., *PLoS One* 2015, 10 (3), e022272); y enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (Braddock et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2004, 3, 1–10; Neudecker et al., *J. Exp. Med.* 2017, 214 (6), 1737–52; Lazaridis et al., *Dig. Dis. Sci.* 2017, 62 (9), 2348–56). Se ha encontrado que el inflamasoma NLRP3 se activa en respuesta al estrés oxidativo. También se ha demostrado que NLRP3 está involucrado en la hiperalgesia inflamatoria (Dolunay et al., *Inflammation*, 2017, 40, 366–86).

Se ha demostrado que la activación del inflamasoma NLRP3 potencia algunas infecciones patógenas como la influenza y la leishmaniasis (Tate et al., *Sci Rep.*, 2016, 10 (6), 27912–20; Novias et al., *PLOS Pathogens* 2017, 13 (2), e1006196).

NLRP3 también se ha implicado en la patogénesis de muchos tipos de cáncer (Menu et al., *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, 166, 1–15). Por ejemplo, varios estudios anteriores han sugerido un papel para IL–1 beta en la invasividad del cáncer, el crecimiento y la metástasis, y se ha demostrado que la inhibición de IL–1 beta con canakinumab reduce la incidencia de cáncer de pulmón y la mortalidad total por cáncer en un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo (Ridker et al., *Lancet.*, 2017, 390 (10105), 1833–42). También se ha demostrado que la inhibición del inflammasoma NLRP3 o IL–1 beta inhibe la proliferación y migración de células de cáncer de pulmón in vitro (Wang et al., *Oncol Rep.*, 2016, 35 (4), 2053–64). Se ha sugerido un papel para el inflammasoma NLRP3 en los síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis y otras neoplasias mieloproliferativas, y leucemia mieloide aguda (LMA) (Basiorka et al., *Blood*, 2016, 128 (25), 2960–75.) Y también en la carcinogénesis de varios otros tipos de cáncer, incluido el glioma (Li et al., *Am. J. Cancer Res.* 2015, 5 (1), 442–9), tumores inducidos por inflamación (Allen et al., *J. Exp. Med.* 2010, 207 (5), 1045–56; Hu et al., *PNAS.*, 2010, 107 (50), 21635–40), mieloma múltiple (Li et al., *Hematología*, 2016 21 (3), 144–51), y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (Huang et al., *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2017, 36 (1), 116). También se ha demostrado que la activación del inflammasoma NLRP3 media la quimiorresistencia de las células tumorales al 5–fluorouracilo (Feng et al., *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2017, 36 (1), 81), y la activación del inflammasoma NLRP3 en el nervio periférico contribuye al dolor neuropático inducido por la quimioterapia (Jia et al., *Mol. Pain.*, 2017, 13, 1–11). También se ha demostrado que NLRP3 es necesario para el control eficiente de virus, bacterias y hongos.

La activación de NLRP3 conduce a la piroptosis celular y esta característica juega un papel importante en la manifestación de la enfermedad clínica (Yan–gang et al., *Cell Death and Disease*, 2017, 8 (2), 2579; Alexander et al., *Hepatology*, 2014, 59 (3), 898–910; Baldwin et al., *J. Med. Chem.*, 2016, 59 (5), 1691–1710; Ozaki et al., *J. Inflammation Research*, 2015, 8, 15– 27; Zhen et al., *Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2014, 1 (2), 60–65; Mattia et al., *J. Med. Chem.*, 2014, 57 (24), 10366–82; Satoh et al., *Cell Death and Disease*, 2013, 4, 644). Por lo tanto, se anticipa que los inhibidores de NLRP3 bloquearán la piroptosis, así como la liberación de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, IL–1 beta) de la célula.

Los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos ejemplificados (por ejemplo, Ej. 001 a Ej. 134 como se describe aquí) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades inhibitorias de NLRP3 en la vía del inflammasoma NLRP3, por ejemplo, como se indica en las pruebas in vitro como se proporciona en las siguientes secciones, y por lo tanto están indicadas para terapia o para uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramientas.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada entre: enfermedades/trastornos relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, de enfermedades, trastornos o afecciones en qué señalización de NLRP3 contribuye a la patología, y/o síntomas, y/o progresión, y que puede responder a la inhibición de NLRP3 y que puede tratarse o prevenirse, según cualquiera de las formas de realización 1 a 23, o un compuesto según cualquiera uno de los ejemplos ejemplificados (por ejemplo, Ej. 001 a Ej. 134 como se describe aquí), de la presente invención incluye:

- I. Inflamación, incluida la inflamación que se produce como resultado de un trastorno inflamatorio, por ejemplo, una enfermedad autoinflamatoria, inflamación que ocurre como un síntoma de un trastorno no inflamatorio, inflamación que ocurre como resultado de una infección o inflamación secundaria a trauma, lesión o autoinmunidad. Los ejemplos de inflamación que pueden tratarse o prevenirse incluyen respuestas inflamatorias que ocurren en conexión o como resultado de:
 - (a) una afección de la piel como hipersensibilidad de contacto, penfigoide ampolloso, quemaduras solares, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis seborreica, liquen plano, esclerodermia, pénfigo, epidermólisis ampollosa, urticaria, eritemas o alopecia;
 - (b) una afección articular como osteoartritis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de inicio en adultos, policondritis recidivante, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, artropatía inducida por cristales (por ejemplo, pseudogota, gota) o una espondiloartropatía seronegativa (por ejemplo, anquilosante espondilitis, artritis psoriásica o enfermedad de Reiter);
 - (c) una afección muscular tal como polimiositis o miastenia gravis;
 - (d) una afección del tracto gastrointestinal tal como enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), úlcera gástrica, enfermedad celíaca, proctitis, pancreatitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, síndrome antifosfolípido o una alergia relacionada con los alimentos que puede tener efectos alejados del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eczema);
 - (e) una afección del sistema respiratorio, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma (incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o de polvo, y asma particularmente crónica o inveterada, como asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquitis, rinitis (incluyendo rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atrófica, rinitis crónica, rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca, rinitis medicamentosa, rinitis membranosa, rinitis estacional, por ejemplo, fiebre del heno y rinitis vasomotora), sinusitis, fibrosis idiopática (FPI), sarcoidosis, pulmón de granjero, silicosis, asbestosis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, neumonitis por hipersensibilidad o neumonía intersticial idiopática;

- (f) una afección vascular tal como aterosclerosis, enfermedad de Behcet, vasculitis o granulomatosis de Wegener;
- (g) una condición inmune, por ejemplo, afección autoinmune, como lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, púrpura trombocitopénica idiopática o enfermedad de Graves;
- (h) una afección ocular tal como uveítis, conjuntivitis alérgica o conjuntivitis vernal;
- (i) una condición nerviosa tal como esclerosis múltiple o encefalomiелitis;
- (j) una infección o afección relacionada con la infección, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), infección bacteriana aguda o crónica, infección parasitaria aguda o crónica, infección viral aguda o crónica, infección micótica aguda o crónica, meningitis, hepatitis (A, B o C u otra hepatitis viral), peritonitis, neumonía, epiglotitis, malaria, dengue, fiebre hemorrágica, leishmaniasis, miositis estreptocócica, mycobacterium tuberculosis, mycobacterium avium intracellulare, neumonía por Pneumocystis carinii, orquitis/epididimitis, legionitis, enfermedad de Lyme, influenza A, virus de Epstein–Barr, viral de encefalitis/meningitis aséptica o enfermedad inflamatoria pélvica;
- (k) una afección renal tal como glomerulonefritis proliferativa mesangial, síndrome nefrótico, nefritis, nefritis glomerular, insuficiencia renal aguda, uremia o síndrome nefrítico;
- (l) una afección linfática como la enfermedad de Castleman;
- (m) una afección del sistema inmunitario, o que lo involucra, como el síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, linfocitosis hemofagocítica familiar o enfermedad de injerto contra huésped;
- (n) una afección hepática como hepatitis crónica activa, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis inducida por alcohol, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad del hígado graso alcohólico (AFLD), esteatohepatitis alcohólica (ASH) o primaria cirrosis biliar;
- (o) un cáncer, incluidos los cánceres enumerados a continuación;
- (p) una quemadura, herida, trauma, hemorragia o accidente cerebrovascular;
- (q) exposición a la radiación; y/o
- (r) obesidad; y/o
- (s) dolor tal como hiperalgesia inflamatoria;

II. Enfermedad inflamatoria, incluida la inflamación que se produce como resultado de un trastorno inflamatorio, por ejemplo, una enfermedad autoinflamatoria, como los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), el síndrome de Muckle–Wells (MWS), el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS), la fiebre mediterránea familiar (FMF), la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), el síndrome de Majeed, artritis piógena, síndrome de pioderma gangrenoso y acné (PAPA), enfermedad de Still del adulto (AOSD), haploinsuficiencia de A20 (HA20), artritis granulomatosa pediátrica (PGA), deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 y desregulación inmune (PLAID), asociada a PLCG2 autoinflamatorio, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmune

(APLAID), o anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de células B, fiebres periódicas y retraso del desarrollo (SIFD);

III. Enfermedades inmunes, por ejemplo, enfermedades autoinmunes, como encefalitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), síndrome anti-sintetasa, anemia aplásica, adenitis autoinmune, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune, insuficiencia poliglandular autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes tipo 1 (T1D), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso incluyendo lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple) incluyendo esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS), esclerosis múltiple progresiva secundaria (SPMS) y esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR), miastenia gravis, síndrome de mioclono opsoclono (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, anemia perniciosa, poliartritis, primaria cirrosis biliar, artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica, artritis juvenil idiopática o enfermedad de Still, artritis gotosa refractaria, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, trastorno del tejido conectivo sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune cálida, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de creencias, enfermedad de Chagas, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa (HS), cistitis intersticial, neuromiotonía, psoriasis, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, síndrome de Schnitzler, síndrome de activación de macrófagos, síndrome de Blau, arteritis de células gigantes, vitiligo o vulvodinia;

IV. Cáncer que incluye cáncer de pulmón, carcinoma de células renales, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), histiocitosis de células de Langerhans (HCL), neoplasias mieloproliferativas (MPN), cáncer de páncreas, cáncer gástrico, síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia que incluye leucemia linfocítica aguda (ALL) y leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica (APML o APL), cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer de piel de células basales y escamosas, cáncer de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, tumores de cerebro y médula espinal, cáncer de seno, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, familia de tumores Ewing, cáncer ocular, cáncer de vesícula biliar, tumores carcinoides gastrointestinales, gastrointestinal tumor del estroma (GIST), enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe e hipofaringe, cáncer de hígado, tumor carcinoide pulmonar, linfoma que incluye linfoma cutáneo de células T, mesotelioma maligno, cáncer de piel melanoma, cáncer de piel de células de Merkel, mieloma múltiple, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cavidad oral y cáncer de orofaringe, osteosarcoma,

cáncer de ovario, cáncer de pene, tumores pituitarios, cáncer de próstata, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides que incluye cáncer de tiroides anaplásico, sarcoma uterino, 5 cáncer vaginal, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom y tumor de Wilms;

V. Infecciones que incluyen infecciones virales (por ejemplo, Virus de la influenza, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alfavirus (como el virus Chikungunya y Ross River), flavivirus (como el virus del dengue y el virus del Zika), virus del herpes (como el virus Epstein–Barr, citomegalovirus, virus varicela zóster y KSHV), poxvirus (como el virus vaccinia (virus vaccinia modificado Ankara) y el 10 virus mixoma), adenovirus (como el adenovirus 5) o el virus del papiloma), infecciones bacterianas (por ejemplo, de *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Hemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Shigella dysenteriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, 15 *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Rickettsia rickettsii*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Borrelia burgdorferi* o *Yersinia pestis*), infecciones fúngicas (por ejemplo, de especies de *Candida* o *Aspergillus*), infecciones por protozoos (por ejemplo, de *Plasmodium*, *Babesia*, *Giardia*, *Entamoeba*, *Leishmania* o *Trypanosomes*), infecciones por helmintos (por ejemplo, 20 de esquistosoma, lombrices intestinales, tenias o trematodos) e infecciones priónicas;

VI. Enfermedades del sistema nervioso central como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la demencia, la enfermedad de la neurona motora, la enfermedad de Huntington, la malaria cerebral, la lesión cerebral por meningitis neumocócica, los aneurismas 25 intracraneales, la lesión cerebral traumática, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica;

VII. Enfermedades metabólicas tales como diabetes tipo 2 (T2D), aterosclerosis, obesidad, gota y pseudogota;

VIII. Enfermedades cardiovasculares como hipertensión, isquemia, lesión por reperfusión, incluida la lesión por reperfusión isquémica pos-IM, accidente cerebrovascular que incluye accidente 30 cerebrovascular isquémico, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio que incluye infarto de miocardio recurrente, insuficiencia cardíaca que incluye insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, embolia, aneurismas que incluyen aneurisma aórtico abdominal, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR) y pericarditis, incluido el síndrome de Dressler;

IX. Enfermedades respiratorias que incluyen trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma como asma alérgica y asma resistente a los esteroides, asbestosis, silicosis, inflamación inducida por nanopartículas, fibrosis quística y fibrosis pulmonar idiopática;

5 X. Enfermedades hepáticas, incluida la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), incluidas las etapas avanzadas de fibrosis F3 y F4, enfermedad del hígado graso alcohólico (AFLD) y esteatohepatitis alcohólica (ASH);

XI. Enfermedades renales que incluyen enfermedad renal aguda, hiperoxaluria, enfermedad renal crónica, nefropatía por oxalato, nefrocalcinosis, glomerulonefritis y nefropatía diabética;

10 XII. Enfermedades oculares, incluidas las del epitelio ocular, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) (seca y húmeda), uveítis, infección corneal, retinopatía diabética, daño del nervio óptico, ojo seco y glaucoma;

XIII. Enfermedades de la piel, incluyendo dermatitis como dermatitis de contacto y dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto, quemaduras solares, lesiones cutáneas, hidradenitis supurativa (HS), otras enfermedades cutáneas que causan quistes y acné conglobata;

15 XIV. Afecciones linfáticas como la linfangitis y la enfermedad de Castleman;

XV. Trastornos psicológicos como la depresión y el estrés psicológico;

XVI. Enfermedad de injerto contra huésped;

XVII. Enfermedades óseas, incluyendo osteoporosis, osteopetrosis;

XVIII. Enfermedad de la sangre, incluida la enfermedad de células falciformes;

20 XIX. Alodinia, incluida la alodinia mecánica; y

XX. Cualquier enfermedad en donde se haya determinado que un individuo porta una línea germinal o una mutación somática no silenciosa en NLRP3.

Más específicamente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada entre: enfermedades/trastornos relacionados con el inflamasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado a criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas,

25

30

35

enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (PAD), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de
5 heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En particular, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, Nefropatía, retinopatía),
10 hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), enfermedad hepática crónica, NASH, trastornos relacionados con neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de
15 pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En particular, los compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado preferentemente de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía),
20 hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), enfermedad hepática crónica, NASH, trastornos relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de
25 pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis), como aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización precedentes (es decir de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o un compuesto de acuerdo con uno
30 cualquiera de los ejemplos ejemplificados (por ejemplo, Ej. 001 a Ej. 134 como se describe aquí), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en terapia. En una forma de realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad, que puede tratarse mediante inhibición del inflamasoma NLRP3. En otra forma de realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, enfermedades/trastornos relacionados adecuadamente con el inflamasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades
35 autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico

asociado con criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), artritis inflamatoria relacionada trastornos (por ejemplo, gota, pseudogota

5 (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas,

10 enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (PAD), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad y

15 enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En particular, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), enfermedad hepática crónica, NASH, trastornos

20 relacionados con neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

25 Por lo tanto, como un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos ejemplificados (por ejemplo, Ej. 001 a Ej. 134 como se describe aquí), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia.

30 En una forma de realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad, que puede tratarse mediante inhibición del inflammasoma NLRP3. En otra forma de realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, enfermedades/trastornos relacionados adecuadamente con el inflammasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo,

35 síndrome periódico asociado con criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso

sistémico (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), artritis inflamatoria relacionada trastornos (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (PAD), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En particular, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, Nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), enfermedad hepática crónica, NASH, trastornos relacionados con neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad que se trata inhibiendo NLRP3 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos ejemplificados (por ejemplo, Ej. 001 a Ej. 134 como se describe en este documento), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, apropiadamente enfermedades/trastornos relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado con criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES),

enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), artritis inflamatoria trastornos relacionados (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, aguda, crónica),

5 enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hipertensos nefropatía, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, I aguda lesiones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo,

10 reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (PAD), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón,

15 neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En particular, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, Nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), enfermedad hepática crónica, NASH, trastornos relacionados con neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda,

20 enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices, y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

Por lo tanto, como un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un

25 compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos ejemplificados (por ejemplo, Ej. 001 a Ej. 134 como se describe en este documento), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento. En una forma de realización adicional, el medicamento es para

30 el tratamiento de una enfermedad, que se trata mediante la inhibición del inflamasoma NLRP3. En otra forma de realización, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, apropiadamente enfermedades/trastornos relacionados con el inflamasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado con criopirina), enfermedad de

35 células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el

hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), artritis inflamatoria relacionada
 trastornos (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide,
 artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo,
 5 hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo,
 nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis),
 enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección
 cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer),
 enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo
 10 cardiovascular (CvRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones
 relacionadas, enfermedad arterial periférica (PAD), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades
 inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación
 de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración macular relacionada con la edad y
 enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón,
 15 neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En
 particular, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células
 falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía),
 hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), enfermedad hepática crónica, NASH, trastornos
 relacionados con neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda,
 20 enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular
 (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CvRR), hipertensión), hidradenitis supurativa,
 cicatrización de heridas y formación de cicatrices, y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de
 pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-(2-fluoro-5-isopropil-
 25 8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida, o una de sus
 sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno
 seleccionado de la lista antes mencionada, apropiadamente un inflamasoma relacionadas con
 enfermedades/trastornos, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades
 autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por
 30 ejemplo, síndrome periódico asociado a la criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus
 eritematoso sistémico (LES), hígado enfermedades/trastornos relacionados (por ejemplo, enfermedad
 hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y
 enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (por ejemplo, gota,
 pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, enfermedades
 35 agudas, crónicas), relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo

I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CVR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (EAP), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, relacionadas con la edad degeneración macular y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), crónica enfermedad hepática, NASH, trastornos relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesiones agudas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (RVRC), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona (*R*)-2-(2-cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de la lista antes mencionada, apropiadamente enfermedades/trastornos relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado con criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer),

enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (PAD), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, macular relacionada con la edad degeneración y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), crónica enfermedad hepática, NASH, trastornos relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesiones agudas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (RVRC), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de la lista antes mencionada, apropiadamente enfermedades/trastornos relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado a la criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (EAP), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades

inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, relacionadas con la edad degeneración macular y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), crónica enfermedad hepática, NASH, trastornos relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesiones agudas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (RVRC), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona (R)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de la lista antes mencionada, apropiadamente un inflamoma relacionadas con enfermedades/trastornos, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado a la criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), hígado enfermedades/trastornos relacionados (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, enfermedades agudas, crónicas), relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (EAP), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, relacionadas con la edad degeneración macular y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), crónica enfermedad hepática, NASH, trastornos relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesiones agudas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (RVRC), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de la lista antes mencionada, apropiadamente enfermedades/trastornos relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado a la criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, reumatoide artritis, artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (EAP), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, relacionadas con la edad degeneración macular y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), crónica enfermedad hepática, NASH, trastornos

relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesiones agudas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (RVRC), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, 5 cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona (R)-2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-ciclobutylpiperidin-3-il)acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una 10 enfermedad o trastorno seleccionado de la lista antes mencionada, apropiadamente enfermedades/trastornos relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado a la criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus sistémico eritematoso (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el 15 hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, 20 nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones 25 relacionadas, enfermedad arterial periférica (EAP), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, relacionadas con la edad degeneración macular y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En 30 particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), crónica enfermedad hepática, NASH, trastornos relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesiones agudas, enfermedades 35 neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo,

reducción del riesgo cardiovascular (RVRC), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-(2-fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de la lista antes mencionada, apropiadamente enfermedades/trastornos relacionados con el inflammasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado a la criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (EAP), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, relacionadas con la edad degeneración macular y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), crónica enfermedad hepática, NASH, trastornos relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesiones agudas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (RVRC), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona 2-(2-cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de la lista antes mencionada, apropiadamente

5 enfermedades/trastornos relacionados con el inflamasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado a criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica

10 (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedad renal s (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la

15 neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (RVRC), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (PAD), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, degeneración

20 macular relacionada con la edad y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células

25 falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), crónica enfermedad hepática, NASH, trastornos relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesiones agudas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (RVRC), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon,

30 cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona N-((1R.3R)-3-hidrox ciclohexil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida,

35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de una enfermedad o

trastorno seleccionado de la lista antes mencionada, apropiadamente un inflamatorio relacionadas con enfermedades/trastornos, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado a la criopirina), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), hígado enfermedades/trastornos relacionados (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, enfermedades agudas, crónicas), relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, lupus nefritis, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (EAP), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, relacionadas con la edad degeneración macular y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), crónica enfermedad hepática, NASH, trastornos relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesiones agudas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (RVRC), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona ácido (1r.4r)–4–(2–(2–fluoro–5–isopropil–8–oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2–d][1.2.4]triazin–7(8H)–il)acetamido)ciclohexan–1–carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de la lista antes mencionada, apropiadamente enfermedades/trastornos relacionados con el inflamasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, por ejemplo, síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, síndrome periódico asociado a la criopirina), enfermedad de

células falciformes, lupus sistémico eritematoso (LES), enfermedades/trastornos relacionados con el hígado (por ejemplo, enfermedad hepática crónica, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica), trastornos relacionados con la artritis inflamatoria (por ejemplo, gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis, artritis reumatoide, artropatía, por ejemplo, aguda, crónica), enfermedades relacionadas con los riñones (por ejemplo, hiperoxaluria, nefritis lúpica, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), nefropatía hipertensiva, inflamación relacionada con la hemodiálisis), enfermedades relacionadas con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), enfermedades/trastornos cardiovasculares/metabólicos (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (CVRR), hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (EAP), insuficiencia cardíaca aguda), enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, hidradenitis supurativa, acné), cicatrización de heridas y formación de cicatrices, asma, sarcoidosis, relacionadas con la edad degeneración macular y enfermedades/trastornos relacionados con el cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis). En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de síndromes de fiebre autoinflamatoria (por ejemplo, CAPS), enfermedad de células falciformes, diabetes tipo I/tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), hiperoxaluria, gota, pseudogota (condrocalcinosis), crónica enfermedad hepática, NASH, trastornos relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesiones agudas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, reducción del riesgo cardiovascular (RVRC), hipertensión), hidradenitis supurativa, cicatrización de heridas y formación de cicatrices y cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (SMD), mielofibrosis).

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosis unitaria de aproximadamente 1–1000 mg de ingrediente (s) activo (s) para un sujeto de aproximadamente 50 – 70 kg, o aproximadamente 1 – 500 mg, o aproximadamente 1 – 250 mg, o aproximadamente 1 – 150 mg, o aproximadamente 1 – 100 mg, o aproximadamente 1 – 50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o la enfermedad o la gravedad del mismo que se está tratando. Un médico, clínico o veterinario de experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables pruebas in vitro e in vivo utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo, ya sea enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1 – 500 mg/kg, o entre aproximadamente 1 – 100 mg/kg.

10 PRODUCTO COMBINADO Y TERAPIA COMBINADA DE LA INVENCION

“Combinación” se refiere a una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, o una administración combinada en donde un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación (por ejemplo, otro fármaco como se explica a continuación, también denominado “agente terapéutico” o “coagente”) puede administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los socios de la combinación muestren una cooperación, por ejemplo efecto sinérgico. Los componentes individuales pueden empaquetarse en un kit o por separado. Uno o ambos componentes (por ejemplo, polvos o líquidos) pueden reconstituirse o diluirse a una dosis deseada antes de la administración. Las expresiones “coadministración” o “administración combinada” o similares, tal como se utilizan en el presente documento, pretenden abarcar la administración de la pareja de combinación seleccionada a un solo sujeto que lo necesite (por ejemplo, un paciente), y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo. La expresión “combinación farmacéutica” como se usa en este documento significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un agente terapéutico e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los agentes terapéuticos. La expresión “combinación farmacéutica”, como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, o una combinación no fija o un kit de partes para la administración combinada donde dos o más agentes terapéuticos pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los socios de la combinación muestren una cooperativa, por ejemplo efecto sinérgico. La expresión “combinación fija” significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y una pareja de combinación, ambos se administran a un paciente simultáneamente en forma de una entidad o dosis única. La expresión “combinación no fija” significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación, ambos se administran a un paciente como entidades

separadas, ya sea simultáneamente, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más agentes terapéuticos.

5 La expresión “terapia de combinación” se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Dicha administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, como en una sola cápsula que tiene una proporción fija de ingredientes activos. Alternativamente, dicha administración abarca la coadministración en recipientes múltiples o
10 separados (por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos y líquidos) para cada ingrediente activo. Los polvos y/o líquidos pueden reconstituirse o diluirse a una dosis deseada antes de la administración. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de manera secuencial, ya sea aproximadamente al mismo tiempo o en momentos diferentes. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las
15 afecciones o trastornos descritos en este documento.

 El compuesto de la presente invención puede administrarse simultáneamente con, o antes o después, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención puede administrarse por separado, por la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto
20 químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o mejora la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención.

 En una forma de realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
25 y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por NLRP3. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la
30 misma composición farmacéutica, o el compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III) y los otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo, en forma de kit.

 En una forma de realización, la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas
35 de realización 1 a 14j), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y otro(s) agente(s)

terapéutico(s). Opcionalmente, la combinación farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

5 En una forma de realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete de lámina dividida. Un ejemplo de tal kit es un blíster, como se usa típicamente para el
10 envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención puede usarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para la administración.

15 En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden reunirse en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto combinado a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico agente); (ii) por el propio médico
20 (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (III) para tratar una enfermedad o afección mediada por NLRP3, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso
25 de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección mediada por NLRP3, en donde el medicamento se administra con un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores formas de realización (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o un
30 compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por NLRP3, en donde el compuesto de fórmula (I), (II) o (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o una
35 de sus sales farmacéuticamente aceptables, se prepara para la administración con otro agente

terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para usar en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por NLRP3, en donde el otro agente terapéutico se prepara para la administración con un compuesto de fórmulas (I), (II) o (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención también proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por NLRP3, en donde el compuesto de fórmulas (I), (II) o (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para usar en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por NLRP3, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I), (II) o (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar una enfermedad o afección mediada por NLRP3, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección mediada por el inflamasoma NLRP3, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de fórmulas (I), (II) o (III), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores (es decir, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 14j), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, el otro agente terapéutico es un agente terapéutico útil en el tratamiento de enfermedades/trastornos relacionados con el inflamasoma, enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o enfermedades autoinflamatorias, como se describe en el presente documento.

En una forma de realización, el otro agente terapéutico útil en la terapia de combinación se selecciona de agonistas del receptor X farnesoide (FXR); anti-esteatóticos; antifibróticos; inhibidores de JAK; inhibidores del punto de control; quimioterapia, radioterapia y procedimientos quirúrgicos; terapias reductoras de urato; anabolizantes y terapia regenerativa del cartílago; bloqueo de IL-17;

inhibidores del complemento; inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (inhibidores de BTK); inhibidores del receptor tipo Toll (inhibidores TLR7/8); Terapia CAR-T; agentes antihipertensivos; agentes reductores del colesterol; inhibidores de leucotrieno A4 hidrolasa (LTAH4); inhibidores de SGLT2; agonistas β_2 ; agentes antiinflamatorios; medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (“AINE”); medicamentos de ácido acetilsalicílico (AAS), incluida la aspirina; paracetamol; tratamientos de terapia regenerativa; tratamientos de fibrosis quística; y tratamiento ateroesclerótico.

Los inhibidores de leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H) adecuados para usar en la combinación incluyen, pero no se limitan a, compuestos descritos en WO2015/092740 (expediente PAT056044-WO-PCT).

Los inhibidores adecuados del transportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT2) para usar en la combinación incluyen, pero no se limitan a, compuestos descritos en el documento US 8.163.704 (expediente PAT053854-WO-PCT), WO2011/048112, WO2011/048148 o en WO2010/128152.

Los agonistas de β_2 apropiados para usar en la combinación incluyen, pero sin limitación, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, Isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, (-)-2-[7(S)-[2(R)-Hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino]-5, 6.7.8-tetrahidro-2-naftiloxi]-N,N-dimetilacetamida clorhidrato monohidrato, carmoterol, QAB-149 y 5-[2-(5.6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-[[3-(2-feniletoksi) propil]sulfonil]etil]amino]etil-2(3H)-benzotiazolona, 1-(1-fluoro-4-hidroxi fenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1.4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1.4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1.4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1.4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1.2.4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol. 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1.4benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5trifluorometilfenil)-2-ter-butilamino]etanol, 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(ter-butilamino)etanol, y sus combinaciones, cada uno de los cuales está opcionalmente en forma de un racemato, enantiómero, diastereómero o mezclas de ellos, y también opcionalmente en forma de una sal por adición de ácidos farmacológicamente compatible.

La terapia regenerativa de cartílago adecuada para usar en la combinación incluye, pero no se limita a peptidomiméticos ANGPTL3 descritos en WO2014/138687 (número de expediente de abogado PAT055625–WO–PCT), o un activador de condrogénesis revelado en WO2015/175487 (número de expediente de abogado PAT055940– WO–PCT).

5 Los inhibidores de punto de control adecuados para usar en la combinación incluyen, pero no se limitan a inhibidores anti–PD1, inhibidores anti–LAG–3, inhibidores anti–TIM–3, inhibidores anti–PDL1. Los inhibidores anti–PD1 adecuados incluyen, pero sin limitación, una molécula de anticuerpo descrita en el documento WO2015/112900. Los inhibidores anti–LAG–3 adecuados incluyen, pero sin limitación, una molécula de anticuerpo descrita en el documento WO2015/138920. Los inhibidores anti–
10 TIM–3 adecuados incluyen, pero sin limitación, una molécula de anticuerpo descrita en el documento WO2015/117002. Los inhibidores anti–TIM–3 adecuados incluyen, pero sin limitación, una molécula de anticuerpo descrita en el documento WO2015/117002. Los inhibidores anti PDL1 adecuados incluyen, pero sin limitación, una molécula de anticuerpo descrita en el documento WO2016/061142.

15 Los inhibidores del receptor tipo Toll adecuados (inhibidores de TLR7/8) para usar en la combinación incluyen, pero no se limitan a un compuesto descrito en el documento WO2018/04081.

Los agonistas de FXR para usar en la combinación incluyen, pero sin limitación, ácido obeticólico (OCA), GS9674, elafibranor (GFT505), GW4064, UPF987, FXR–450, fexamina, metilcolato, metil desoxicolato, ácido 5β–colánico, ácido 5β–col{ánico, 7α, 12α diol, NIHS700, marchantina A, marchantina E, MFA–1 INT767 (también llamado 6α–etil–CDCA revelado en el
20 documento WO2014/085474), MET409 (Metacrine), EDP–305 (Enanta), ácido 2–[(1R,3r,5S)–3–({5–ciclopropil–3–[2–(trifluorometoxi)fenil]–1.2–oxazol–4–il}metoxi)–8–azabicyclo[3.2.1]octan–8–il]–4–fluoro–1.3–benzotiazol–6–carboxílico (también conocido bajo el nombre de Tropifexor) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un compuesto revelado en el documento WO2012/087519 o un compuesto revelado en el documento WO2015/069666.

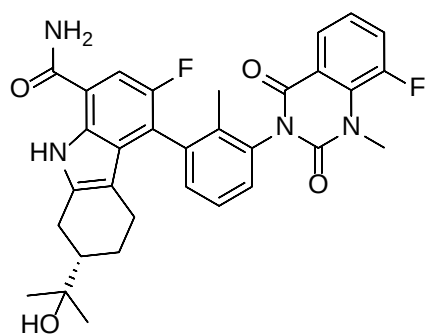
25 Los inhibidores de JAK adecuados para su uso en la combinación incluyen, entre otros, ruxolitinib.

Los AINES apropiados para usar en la combinación incluyen, pero sin limitación, Aceclofenac, acemetacina, ácido acetilsalicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, Ampiroxicam, Antolmetinguacilo, Aniolac, antrafenina, azapropazona, benorilato, Bermoprofeno, bindarit, bromfenac,
30 ácido buclórico, Bucolom, Bufexamac, Bumadizona, butibufeno, Butixirato, carbasalatcalcio, carprofeno, colina trisalicilato de magnesio, celecoxib, Cinmetacina, Cinnoxiam, clidanac Clobuzarit Deboxamet, dexibuprofeno, Dexketoprofeno, diclofenac, diflunisal, droxicam, Eltenac, ácido enfenamínico, Etersalat, etodolac, etofenamato, etoricoxib, Feclobuzona, felbinac, fenbufeno, fenclofenac, fenoprofeno, fentiazac, Fepradinol, Feprazona, Flobufeno, floctafenina, ácido flufenámico, flufenisal, Flunoxaprofeno, flurbiprofeno, Flurbiprofenaxetilo, Furofenac, Furprofeno, Glucametacina,
35

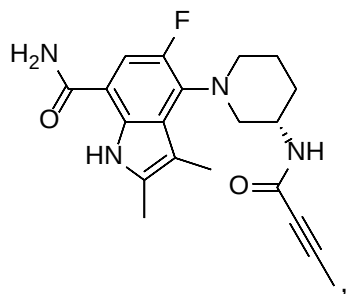
ibufenac, ibuprofeno, Indobufeno, indometacina, Indometacinfarnesilo, indoprofeno, Isoxepac, Isoxicam, ketoprofeno, ketorolac, lobenzarit, Lonazolac, lornoxicam, Loxoprofeno, lumiracoxib, meclofenamic, Meclofeno, ácido mefenámico, meloxicam, mesalazina, Miro Profeno, Mofezolac, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, olsalazina, oxaprozina, Oxipinac, oxiphenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, Pelubiprofeno, Pimeprofeno, Pirazolac, Priroxiam, pirprofeno, Pranoprofeno, Prifelona, Prinomod, Proglumetacina, Proquazona, ácido protizinínico, rofecoxib, Romazarit, salicilamida, ácido salicílico, piedra Salmi, Salnacedina, salsalato, sulindac, sudoxicam, suprofeno, Talniflumato, tenidap, Tenosal, tenoxicam, tepoxalina, ácido tiaprofénico, Taramida, Tilnoprofenarbabel, timegadina, Tinoridina, Tiopinac, ácido tolfenámico, tolmetina, Ufenamat, valdecocix, Ximoprofeno, zaltoprofeno, Zoliprofeno y sus combinaciones.

Los inhibidores de BTK apropiados incluyen, por ejemplo, Ibrutinib, Acalabrutinib (ACP-196), Evobrutinib; Fenebrutinib; Tirabrutinib (ONO-4059, GS-4059); Zanubrutinib (BGB-3111), Spebrutinib (CC-292, AVL-292), Poseltinib (HM-71224, LY3337641), Vecabrutinib (SNS-062), BMS-986142; BMS986195; PRN2246; PRN1008, M7583, CT1530, BIIBO68, AC-0058TA, ARQ-531, TAK-020, TG1701 o un compuesto descrito en los documentos WO2015/079417, WO2015/083008, WO2015/110923, WO2014/173289, WO2012/021444, WO2013/081016, WO2013/067274, WO2012/170976, WO2011/162515, US2017/119766, WO2016/065226, US9.688.676, WO2016/201280, WO2017/059702, US9.630.968, US2014/0256734, WO2017/118277, WO2014/039899, WO/16/105531, WO2018/005849, WO2013/185082 o en *J. Med. Chem.*, 2016, 59(19), 9173-9200.

De particular interés, los inhibidores de BTK incluyen el compuesto del ejemplo 31 descrito en el documento WO2014/039899, compuesto de la siguiente estructura:



descrito como compuesto 14f en *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59 (19), 9173-9200; compuesto del ejemplo 2 descrito en US2017/119766, compuesto del ejemplo 223 descrito en WO2016/065226 que es:



o compuesto 1 descrito en WO2016/201280, compuesto 1 descrito en WO2017/059702, o compuesto 1 descrito en WO2017/118277; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De otro interés particular, los inhibidores de BTK incluyen un compuesto descrito en
 5 WO2015/079417, por ejemplo, un compuesto seleccionado de
N-(3-(5-((1-Aciloilazetidín-3-il)oxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; *N*-(3-(6-Amino-5-((1-propioiloil azetidín-3-il)oxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; *N*-(3-
 10 (6-Amino-5-(2-(*N*-metilpropiolamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilbut-2-inamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-etilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-(2-fluoroetil)acrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (*S*)-
 15 *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(but-2-inamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; (*S*)-*N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilbut-2-inamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida y *N*-(3-(6-Amino-5-(3-(*N*-metilacrilamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

EJEMPLOS

EJEMPLIFICACIÓN DE LA INVENCION

La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y esquemas de
 síntesis, que no deben interpretarse como limitantes de esta divulgación en alcance o espíritu a los
 25 procedimientos específicos aquí descritos. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para
 ilustrar ciertas formas de realización y que no se pretende ninguna limitación al alcance de la
 divulgación. Debe entenderse además que puede recurrirse a otras diversas formas de realización,
 modificaciones y equivalentes de las mismas que pueden sugerirse a los expertos en la materia sin
 apartarse del espíritu de la presente divulgación y/o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica de síntesis orgánica. En todos los métodos se entiende que se pueden emplear grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan según los métodos estándar de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (2014) *Protective Groups in Organic Synthesis*, quinta edición, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto utilizando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron de proveedores comerciales.

Los nombres químicos se generaron utilizando ChemBioDraw Ultra v14 de CambridgeSoft.

Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20 – 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

ABREVIATURAS

AcOH	Ácido acético
ASC	Proteína de tipo mota asociada con la apoptosis
ATCC	American Type Culture Collection
CAPS	Síndrome periódico asociado con criopirina
DAMPs	Patrones moleculares activados por peligro
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida clorhidrato
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(3H-[1.2.3]triazolo[4.5-b]piridin-3-il)-1.1.3.3-tetrametiluronio
HOBt	1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol

HTRF	Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo
Hz/MHz	Hertz/Mega Hertz
IC ₅₀	Concentración inhibidora semimáxima
IL-1 β	Interleuquina 1 beta
IR	Infrarrojo
LC-MS	Cromatografía líquida – espectrometría de masa
LPS	Lipopolisacáridos de Escherichia coli O111:B4
LRR	Repetición rica en leucina
M	Molar
MEK	Metiletilcetona; Butan-2-ona
MeOH	Metanol
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NaOEt	Etóxido de sodio
NASH	Esteatohepatitis no alcohólica
NBD	Dominio de sitio de unión a nucleótido
NCS	N-Clorosuccinimida
NLRs	Receptores de tipo NOD
RMN	Resonancia magnética nuclear
PAD	Enfermedad arterial periférica
PAMPs	Patrones moleculares activados por patógenos
Pd/C	Paladio sobre carbón
PMA	12-miristato 13-acetato de forbol
ppm	Partes por millón
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
RT	Temperatura ambiente – en Celsius
Rt	Tiempo de retención
SLE	lupus eritematoso sistémico
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TNF- α	Factor- α de necrosis tumoral

DETALLES ANALÍTICOS

RMN: las mediciones se realizaron en un espectrómetro Bruker Ultrashield™ 400 (400 MHz) utilizando o no tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los cambios químicos (δ) se informan en ppm campo abajo desde TMS, el patrón de división de espectros se designa como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), quinteto (quint), septeto (sept), multiplete, señales no resueltas o superpuestas (m), señal amplia (br). Los solventes deuterados se dan entre paréntesis y tienen un desplazamiento químico de dimetilsulfóxido (δ 2.50 ppm), metanol (δ 3.31 ppm), cloroformo (δ 7.26 ppm) u otro solvente como se indica en los datos espectrales de RMN.

10 MÉTODOS PREPARATIVOS Y ANALÍTICOS

LC–MS: Sistema: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ.

Columna: Acquity HSS T3 1.8 μ m 2.1 $\times$ 50 mm, temperatura de la columna: 60 °C.

Gradiente: de 5 a 98% de B en 1.4 min, A = agua + 0.05% de ácido fórmico + 3.75 mM de acetato de amonio, B = acetonitrilo + 0.04% de ácido fórmico, flujo: 1.0 mL/min.

15 Los resultados de la espectrometría de masas se informan como la relación de masa sobre carga.

Sistema de cromatografía de columna flash:

Sistema: Teledyne ISCO, CombiFlash Rf.

Columnas: cartuchos RediSep Rf preenvasados.

20 Las muestras fueron típicamente adsorbidas en Isolute.

Cromatografía de fase inversa (RP):

Sistema: Sistema de Autopurificación–MS de Waters

XBridge C₁₈ OBD 5 μ m 30x100mm columna.

Detección: Detector de matriz de fotodiodos Waters 2998

25 Detección de cuadrupolo simple Waters MS

Temperatura de columna: RT

Eluyente A: agua + 0.1% de TFA

Eluyente B: acetonitrilo + 0.1% de TFA

Flujo: 49 mL/min.

30 Gradiente:

Tiempo [min]	% de A (eluyente A)	% de B (eluyente B)
0.0	82	18

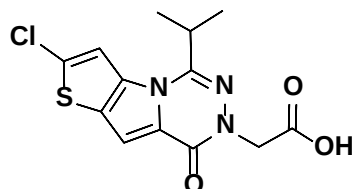
2.0	82	18
9.0	52	48
9.2	0	100
10.5	0	100

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánicos conocidos por un experto en la técnica.

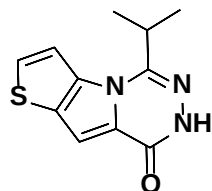
5

SÍNTESIS DE INTERMEDIOS

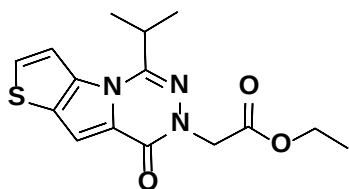
Ácido 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 1



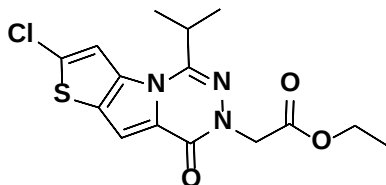
10 (1) 5-Isopropiltieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 2



Una suspensión de clorhidrato de isobutirimidato de metilo (1.822 g, 13.24 mmol) y 4H-tieno[3.2-b]pirrol-5-carbohidrazida (2 g, 11.04 mmol) en DMF (15 mL) se agitó vigorosamente a TA durante 20 minutos. La conversión al metil (Z)-N-(4H-tieno[3.2-b]pirrol-5-carbonil)isobutirohidrazonato intermedio fue completa. Luego, se añadió K₂CO₃ sólido (2.72 g, 24.28 mmol) y la mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado a 90 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla marrón oscura se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, se diluyó con agua (50 mL) y se acidificó con HCl 2 M a pH 5. Se formó un precipitado que se filtró y se lavó a fondo con agua y DCM para dar el título. compuesto como un sólido beige que se usó sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.77 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 3.63 (sept, 1H), 1.32 (d, 6H). LC-MS: Rt = 0.81 min; MS m/z [M+H]⁺ 234.1

(2) Etil 2-(5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetato, Int 3

Una suspensión de Int 2 (0.928 g, 3.98 mmol) y Cs₂CO₃ (3.89 g, 11.93 mmol) en DMF (10 mL) se trató con 2-yodoacetato de etilo (0.470 mL, 3.98 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 20 minutos. La
 5 mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con HCl 2 M y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de NaHCO₃ al 10% y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título bruto que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.84 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 1.32 (d, 6H), 1.21 (dd, 3H). LC-MS: Rt =
 10 1.07 min; MS m/z [M+H]⁺ 320.1

(3) Etil 2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetato, Int4

Una solución de Int 3 (1.2 g, 3.76 mmol) en THF (20 mL) se trató con NCS sólido (0.502 g, 3.76 mmol) y se calentó a 55 °C durante 3 horas. Se añadió otra porción de NCS (0.151 g, 1.127 mmol) y el calentamiento continuó durante 1 hora. La solución se inactivó con solución de Na₂CO₃ al 10% y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre
 15 gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 30%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 3.39 (sept, 1H), 1.44 (d, 6H), 1.31 (t, 3H). LC-MS: Rt = 1.2 min; MS m/z [M+H]⁺ 354.1
 20

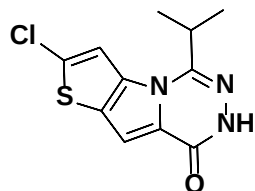
(4) Ácido 2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 1

25

Una solución de Int 4 (1.1 g, 3.11 mmol) en THF (100 mL) se trató con LiOH 1 M (12.44 mL, 12.44 mmol) y se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió otra porción de LiOH 1 M (6.22 mL, 6.22 mmol) y la agitación continuó durante otra hora. Se había formado una espesa lechada blanca. Se añadió agua y

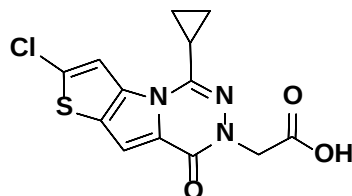
se evaporó parte del THF. La mezcla se acidificó con HCl 2 M y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 13.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.61 (sept, 1H), 1.29 (d, 6H). LC-MS: Rt = 0.93 min; MS m/z [M+H]⁺ 326.0

2-Cloro-5-isopropiltieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 5

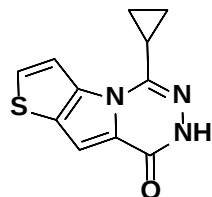


Una solución de Int 2 (100 mg, 0.429 mmol) en 10 mL de THF se trató con NCS (57.2 mg, 0.429 mmol) y se agitó a TA durante la noche. Se agregaron dos porciones más de NCS (19 mg, 0.142 mmol) en intervalos de 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc de 0% a 50% para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.83 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 3.59 (sept, 1H), 1.31 (d, 6H). LC-MS: Rt = 0.97 min; MS m/z [M+H]⁺ 268.1

Ácido 2-(2-cloro-5-ciclopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 6



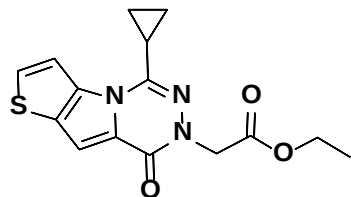
(1) 5-Ciclopropiltieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 7



Una suspensión de clorhidrato de etilciclopropanocarbimidato (0.99 g, 6.62 mmol) y 4H-tieno[3.2-b]pirrol-5-carbohidrazida (1 g, 5.52 mmol) en DMF (20 mL) se agitó vigorosamente a TA. Después de 1 hora, se completó la conversión al intermedio etil (Z)-N-(4H-tieno[3.2-b]pirrol-5-

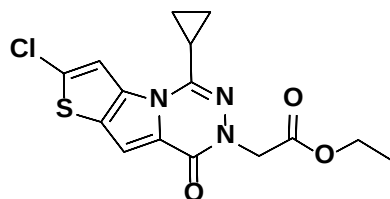
carbonil)ciclopropanocarbhidrazonato. Se añadió KOtBu sólido (2.17 g, 19.31 mmol) y la mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de NaHCO₃ al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto del título. LC–MS: Rt = 0.75 min; MS m/z [M+H]⁺ 232.1

(2) Etil 2–(5–ciclopropil–8–oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2–d][1.2.4]triazin–7(8H)–il)acetato, Int 8



A una suspensión de Int 7 (1.30 g, 2.92 mmol) y Cs₂CO₃ (2.38 g, 7.31 mmol) en DMF (30 mL) se añadió 2–yodoacetato de etilo (0.45 mL, 3.22 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto del título. LC–MS: Rt = 1.00 min; MS m/z [M+H]⁺ 318.2

(3) Etil 2–(2–cloro–5–ciclopropil–8–oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2–d][1.2.4]triazin–7(8H)–il)acetato, Int 9

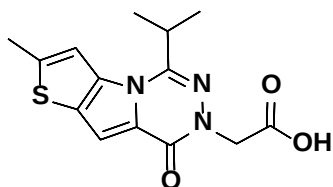


Una solución de Int 8 (550 mg, 1.73 mmol) en THF (50 mL) se calentó a 60 °C y se trató con NCS (1.25 g, 9.36 mmol) agregado en 4 porciones durante un período de 5.5 horas. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de NaHCO₃ al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 45%) para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. ¹H–RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ (ppm) 7.93 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 2.53 (m, 1H superpuesto con señal de DMSO), 1.21 (t, 3H), 1.18 – 1.12 (m, 2H), 1.02 – 0.95 (m, 2H). LC–MS: Rt = 1.14 min; MS m/z [M+H]⁺ 352.1

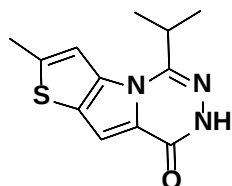
(4) Ácido 2-(2-Cloro-5-ciclopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 6

5 A una solución de Int 9 (445 mg, 1.27 mmol) en THF (3 mL) se añadió solución 1 M de LiOH (1.27 mL, 1.27 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 45 minutos. Luego se acidificó con HCl 2 M (2 mL) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto del título bruto como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.99 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.53 (m, 1H superpuesto con señal de DMSO), 1.25 – 1.08 (m, 2H), 1.04 – 0.95 (m, 2H). LC-MS: Rt = 0.88 min; MS m/z [M+H]⁺ 324.0

10 Ácido 2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 10



(1) 5-Isopropil-2-metiltieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 11

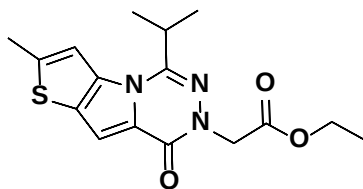


15 Una suspensión de clorhidrato de isobutirimidato de metilo (284 mg, 2.064 mmol) y 2-metil-4H-tieno[3.2-b]pirrol-5-carbohidrazida (310 mg, 1.588 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente. por 20 minutos La conversión al metil (Z)-N-(2-metil-4H-tieno[3.2-b]pirrol-5-carbonil)isobutirohidrazonato intermedio se completó. Luego, se añadió KOtBu (410 mg, 3.65 mmol) y la mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado a 90 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla

20 marrón oscura se enfrió a 5 °C en un baño de hielo, se diluyó con agua (~ 15 mL) y el pH se ajustó a ~ 5 con HCl 2 M (~ 1.5 mL). Se formó un precipitado parduzco que se filtró y se lavó a fondo con agua. Luego se disolvió en DCM y se evaporó lentamente. Tras la evaporación, el compuesto del título cristalizó como finas agujas blanquecinas que se filtraron. El líquido madre se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 40%) para

25 proporcionar más del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.24 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.49 (sept, 1H), 2.67 (d, 3H), 1.45 (d, 7H). LC-MS: Rt = 0.57 min; MS m/z [M+H]⁺ 236.1

(2) Etil 2-(5-isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetato, Int 12

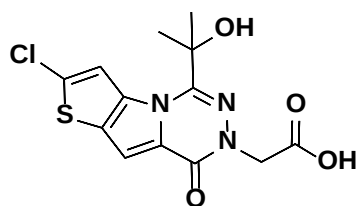


A una solución de Int 11 (180 mg, 0.728 mmol) en DMF (3 mL) se añadió Cs₂CO₃ (1.186 g, 3.64 mmol) seguido de una solución de 2-yodoacetato de etilo (0.103 mL, 0.873 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se agitó a TA durante 3 horas, luego se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.41 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 3.45 (sept, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.42 (d, 6H), 1.30 (t, 3H). LC-MS: Rt = 1.15 min; MS m/z [M+H]⁺ 334.1

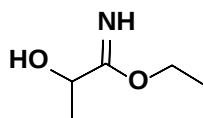
(3) Ácido 2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 10

Una solución de Int 12 (225 mg, 0.675 mmol) en THF (7 mL) se trató con LiOH 1 M (3.4 mL, 3.4 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla se acidificó con HCl 0.1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.97 (br s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.61 (sept, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.32 (d, 6H). LC-MS: Rt = 0.89 min; MS m/z [M+H]⁺ 306.1

Acido 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 13

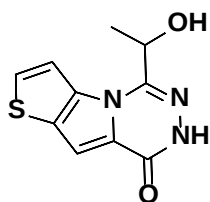


(1) Etil 2-hidroxiopropanimidato, Int 14



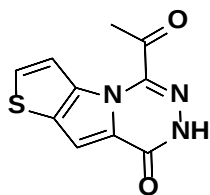
Una solución de 2-hidroxipropanonitrilo (50 g, 703 mmol) en Et₂O (200 mL) y EtOH (45 mL, 774 mmol) se enfrió en un baño de hielo seco a aproximadamente 0–5 °C. Esta solución se purgó con gas HCl hasta que se saturó. La solución se almacenó a 5 °C durante 2 días. Se formó un precipitado cristalino que se filtró, se lavó con Et₂O y se secó para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título. Esto se usó sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.40 (s, 2H), 4.58 – 4.46 (m, 3H), 1.39 – 1.31 (m, 6H).

(2) 5-(1-Hidroxietil)tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 15

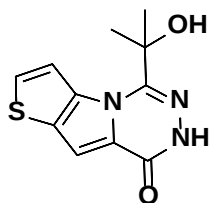


A una suspensión de clorhidrato Int 14 (1.297 g, 8.44 mmol) en DMF (10 mL) se añadió 4H-tieno[3.2-b]pirrol-5-carbohidrazida (1.02 g, 5.63 mmol). Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió K⁺OT⁻Bu (1.579 g, 14.07 mmol) en pequeñas porciones (reacción exotérmica) durante un período de 5 minutos. La mezcla se colocó en un baño de aceite, se calentó previamente a 90 °C y se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo y el pH se ajustó a 5 con HCl 2 M (~ 5 mL). Se diluyó adicionalmente con 50 mL de agua mientras se agitaba. Se formó un precipitado, que se filtró y se lavó a fondo con agua y DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.83 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.19 (qd, 1H), 1.56 (d, 3H). LC-MS: Rt = 0.57 min; MS m/z [M+H]⁺ 236.1

(3) 5-Acettieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 16

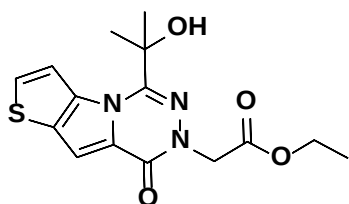


Una suspensión de Int 15 (45 mg, 0.191 mmol) y peryodinano de Dess–Martin (122 mg, 0.287 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con solución saturada de NaHCO₃ (~ 10 mL) mientras se agitaba. Se formó un precipitado beige que se filtró y se lavó con poco DCM para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.42 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 2.63 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0.78 min; MS m/z [M+H]⁺ 234.1

(4) 5-(2-Hidroxiopropan-2-il)tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 17

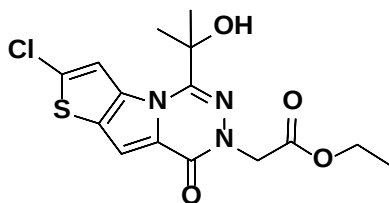
A una solución de Int 16 (1 g, 4.29 mmol) en THF (20 mL) se añadió complejo $\text{LaCl}_3\text{-2LiCl}$ (0.6 M en THF, 28.6 mL, 17.15 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. Luego, esta solución se introdujo lentamente por pipeta en una solución helada de CH_3MgCl (3 M en THF, 17.15 mL, 51.4 mmol) y THF (20 mL) durante un período de 15 minutos, de modo que la temperatura se mantuvo entre 5–8 °C. Después de completar la adición, el baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante 1 hora. La reacción se interrumpió cuidadosamente con solución de NH_4Cl al 10% y se acidificó con HCl 2 M antes de extraer 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: $R_t = 0.68$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250.1

(5) Etil 2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetato, Int 18



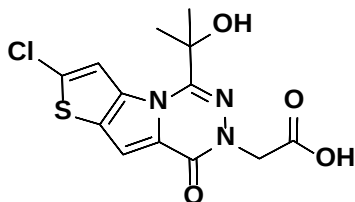
Una suspensión de Int 17 (235 mg, 0.943 mmol), Cs_2CO_3 (921 mg, 2.83 mmol) y 2-yodoacetato de etilo (0.111 mL, 0.943 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a TA durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El crudo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 30%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.88 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 2.67 (s, 1H), 1.78 (s, 6H), 1.30 (t, 3H). LC-MS: $R_t = 0.94$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.1

(6) Etil 2-(2-cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetato, Int 19

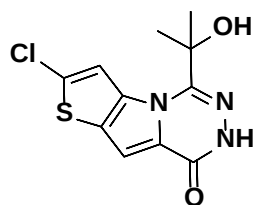


Una solución de Int 18 (218 mg, 0.650 mmol) en THF (10 mL) se trató con NCS (87 mg, 0.650 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego a 50 °C durante 3 horas y finalmente a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió otra porción de NCS (26.0 mg, 0.195 mmol) y la agitación continuó a 50 °C durante 90 minutos. Se añadieron otros 5 mg de NCS y la agitación continuó durante 30 minutos. La solución naranja fluorescente se inactivó con solución de Na₂CO₃ al 10% y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 25%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.84 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 2.79 (s, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.31 (t, 3H). LC-MS: Rt = 1.09 min; MS m/z [M+H]⁺ 370.1

15 (7) Ácido 2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 13

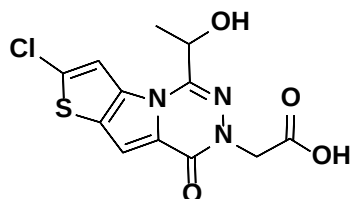
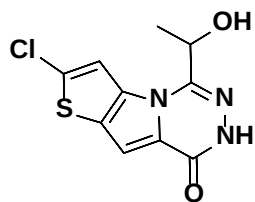


Una solución de Int 19 (196 mg, 0.530 mmol) en THF (10 mL) se trató con LiOH 1 M (1.590 mL, 1.590 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La solución se acidificó con HCl 2 M, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título Int 13 como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 13.05 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 1.60 (s, 6H). LC-MS: Rt = 0.83 min; MS m/z [M+H]⁺ 342.1

2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona Int 20

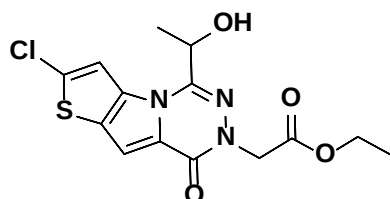
Una solución de Int 17 (200 mg, 0.562 mmol) en THF (10 mL) se trató con NCS (75.0 mg, 0.562 mmol) y se agitó a TA durante 90 minutos. Se añadió otra porción de NCS (75.0 mg, 0.562 mmol) y la agitación continuó durante 4 horas. La solución naranja fluorescente se inactivó con solución de NaHCO₃ al 10% y agua, seguido de extracción con EtOAc. El extracto orgánico se lavó adicionalmente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se trituró con DCM, se filtró y se secó para dar el compuesto del título. LC-MS: Rt = 0.85 min; MS m/z [M+H]⁺ 284.1

10 Ácido 2-(2-Cloro-5-(1-hidroxietil)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 21

(1) 2-Cloro-5-(1-hidroxietil)tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 22

Una suspensión fina de Int 15 (88 mg, 0.374 mmol) en THF (14 mL) se trató con NCS (54.9 mg, 0.411 mmol) y se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió otra porción de NCS (54.9 mg, 0.411 mmol) y el calentamiento continuó durante 2.5 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de NaHCO₃ al 10%, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se trituró con una mezcla 4/1 de DCM/MeOH para dar el compuesto del título como un sólido gris. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.91 – 5.73 (m, 1H), 5.22 – 5.11 (m, 1H), 1.54 (d, 3H). LC-MS: Rt = 0.74 min; MS m/z [M+H]⁺ 270.1

(2) Etil 2-(2-cloro-5-(1-hidroxietil)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetato, **Int 23**

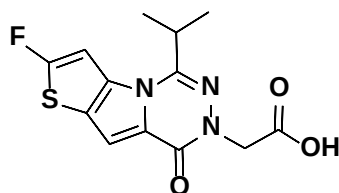


Una suspensión de Int 22 (110 mg, 0.408 mmol), Cs₂CO₃ (399 mg, 1.224 mmol) y 2-yodoacetato de etilo (0.053 mL, 0.449 mmol) en DMF (4 mL) se calentó a 60 °C durante 30 minutos. Luego se diluyó con agua y 1 mL de HCl 2 M, seguido de extracción con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc para proporcionar el compuesto del título Int 23 como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.17 (dq, 1H), 4.88 – 4.74 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 2.70 (d, 1H), 1.72 (d, 3H), 1.32 (t, 3H). LC-MS: Rt = 0.97 min; MS m/z [M+H]⁺ 356.1

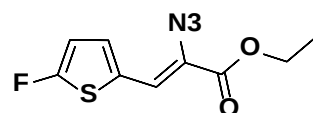
(3) Ácido 2-(2-Cloro-5-(1-hidroxietil)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, **Int 21**

Una solución de Int 23 (79 mg, 0.222 mmol) en THF (3 mL) y MeOH (1 mL) se trató con LiOH 1 M (0.7 mL, 0.7 mmol). Se agitó a TA durante 30 minutos. La solución lechosa se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.18 (dq, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 2H), 1.53 (d, 3H). LC-MS: Rt = 0.72 min; MS m/z [M+H]⁺ 328.1

Ácido 2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, **Int 24**

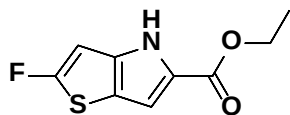


(1) Etil (Z)-2-azido-3-(5-fluorothiophen-2-il)acrilato, **Int 25**



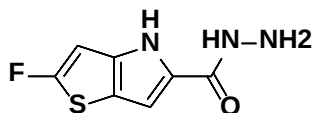
Una solución de NaOEt (21% en EtOH, 7.9 mL, 21.15 mmol) se diluyó con EtOH (40 mL) y se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. A esto se le añadió gota a gota una mezcla de 5-fluorotiofeno-2-carbaldehído (688 mg, 5.29 mmol) y 2-azidoacetato de etilo (30% en DCM, 10.6 mL, 21.15 mmol) mientras se agitaba. Después de 1 hora, el baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 25%) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.01 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.50 (dd, 1H), 4.38 (q, 2H), 1.41 (t, 3H).

10 (2) Etil 2-fluoro-4H-tieno[3.2-b]pirrol-5-carboxilato, Int 26



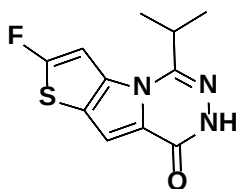
Una solución de Int 25 (880 mg, 3.65 mmol) en xileno (10 mL) se agitó a 140 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el compuesto del título bruto que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.04 (br s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.38 (q, 2H), 1.40 (t, 3H). LC-MS: Rt = 1.01 min; MS m/z [M+H]⁺ 214.0

15 (3) 2-Fluoro-4H-tieno[3.2-b]pirrol-5-carbohidrazida, Int 27

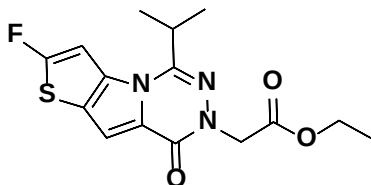


Una solución de Int 26 (775 mg, 3.63 mmol) en EtOH (10 mL) y monohidrato de hidrazina (1.78 mL, 36.3 mmol) se calentó a 80 °C durante la noche. Se formó un sólido blanco que se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título bruto que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.83 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.37 (br s, 2H). LC-MS: Rt = 0.58 min; MS m/z [M+H]⁺ 200.1

20

(4) 2-Fluoro-5-isopropiltieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 28

A una suspensión de Int 27 (575 mg, 2.89 mmol) en DMF (5 mL) se añadió clorhidrato de isobutirimidato de metilo (477 mg, 3.46 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Luego, se añadió KOtBu (551 mg, 4.91 mmol) y la mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado a 90 °C. Se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM y MeOH (de 0% a 10%) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.77 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.53 (sept, 1H), 1.30 (d, 6H). LC-MS: Rt = 0.88 min; MS m/z [M+H]⁺ 252.1

(5) Etil 2-(2-fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetato, Int 29

Una solución de Int 28 (470 mg, 1.870 mmol) en DMF (15 mL) se enfrió en un baño de hielo y se añadió LiHMDS (1 M en THF, 3.29 mL, 3.29 mmol) gota a gota para mantener la temperatura entre 0 y 2 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se añadió gota a gota una solución de 2-yodoacetato de etilo (0.22 mL, 1.87 mmol) en DMF (7 mL). El baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 40%) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.56 (br d, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.56 (sept, 1H), 1.3 (d, 6H), 1.22 (t, 3H). LC-MS: Rt = 1.13 min; MS m/z [M+H]⁺ 338.1

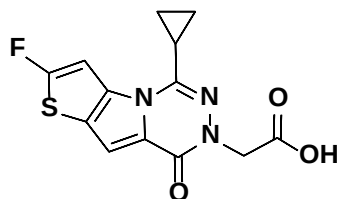
(6) Ácido 2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 24

Una mezcla de Int 29 (370 mg, 1.097 mmol) en THF (10 mL) y LiOH 1 M (5.48 mL, 5.48 mmol) se agitó a TA durante 16 horas. La solución se acidificó con HCl 0.1 M, se diluyó con agua y se extrajo con

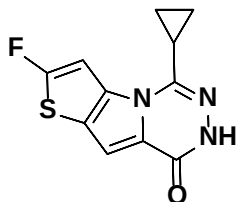
EtOAc. Tras la extracción, se formó un sólido que se separó por filtración. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó y se combinó con el sólido anterior para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 13.0 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.56 (sept, 1H), 1.30 (d, 6H). LC-MS: Rt = 0.86 min; MS m/z [M+H]⁺ 310.1

5

Ácido 2-(5-Ciclopropil-2-fluoro-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 30



(1) 5-Ciclopropil-2-fluorotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 31



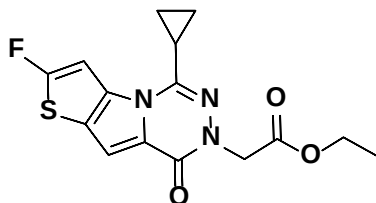
10

Una suspensión de Int 27 (107 mg, 0.537 mmol) en DMF (3 mL) se trató con (trimetoximetil)ciclopropano (0.135 mL, 0.645 mmol) y se calentó a 100 °C. Después de 30 minutos, la conversión al intermedio, metil (Z)-N-(2-fluoro-4H-tieno[3.2-b]pirrol-5-carbonil)ciclopropanocarbhidrazonato, se completó. La solución se dejó enfriar a TA y se añadió K^tBu (60.3 mg, 0.537 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 minutos, luego se colocó en un baño de aceite a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se diluyó con agua (~ 10 mL) y se acidificó mediante la adición de HCl 0.2 M (3 mL). El precipitado marrón se filtró y se lavó con agua. El líquido madre se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó y se combinó con el precipitado anterior para dar el compuesto del título. LC-MS: Rt = 0.82 min; MS m/z [M+H]⁺ 250.1

20

(2) Etil 2-(5-ciclopropil-2-fluoro-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetato.

Int 32

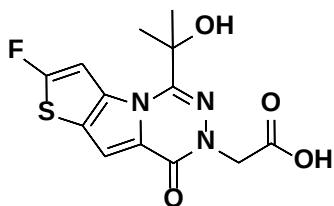


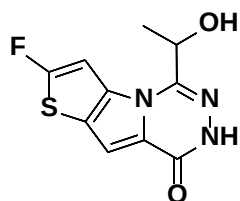
Una suspensión de Int 31 (48 mg, 0.193 mmol), Cs₂CO₃ (188 mg, 0.578 mmol) y 2-yodoacetato de etilo (0.023 mL, 0.193 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a TA durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 15%) para dar el compuesto del título. LC-MS: Rt = 1.07 min; MS m/z [M+H]⁺ 336.1

(3) Ácido 2-(5-Ciclopropil-2-fluoro-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 30

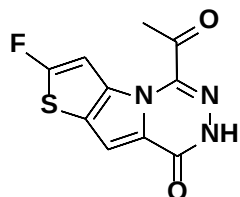
Una solución de Int 32 (69 mg, 0.206 mmol) en THF (6 mL) se trató con LiOH 1 M (0.62 mL, 0.62 mmol) y se agitó a TA durante 2 horas. Se depositó un precipitado blanco a lo largo de las paredes del matraz, por lo tanto, se añadió más THF (6 mL), junto con otra porción de LiOH 1 M (0.62 mL, 0.62 mmol) y la agitación continuó durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 0.2 M y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.97 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 1H superpuesto con señal de DMSO), 1.18 – 1.10 (m, 2H), 1.01 – 0.94 (m, 2H). LC-MS: Rt = 0.80 min; MS m/z [M+H]⁺ 308.1

Ácido 2-(2-Fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 33

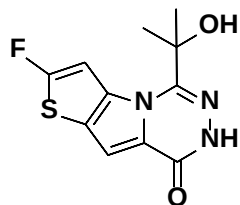


(1) 2-Fluoro-5-(1-hidroxietil)tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 34

Una solución de Int 27 (620 mg, 3.11 mmol) e Int 15 (717 mg, 4.67 mmol) en DMF (15 mL) se agitó vigorosamente a TA durante 30 minutos. Luego, se añadió KOtBu (873 mg, 7.78 mmol) y la mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado a 90 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 0 °C, se diluyó con 75 mL de agua y se acidificó con HCl 2M. Se formó un precipitado que se filtró y se lavó a fondo con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.84 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.17 – 5.02 (m, 1H), 1.52 (d, 3H). LC-MS: Rt = 0.75 min; MS m/z [M+H]⁺ 422.2

(2) 5-Acetil-2-fluorotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 35

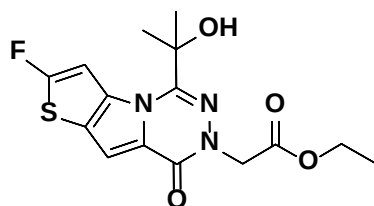
Una solución de Int 34 (110 mg, 0.434 mmol) en DMF (5 mL) se trató con peryodinano de Dess-Martin (221 mg, 0.521 mmol). La suspensión se agitó a TA durante la noche, luego se inactivó con solución de NaHCO₃ al 10% (10 mL). La suspensión fina se filtró y la torta de filtro se purificó por cromatografía RP preparativa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.45 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 2.60 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0.85 min; MS m/z [M+H]⁺ 252.2

(3) 2-Fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 36

Una suspensión de Int 35 (70 mg, 0.279 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (10 mL) se trató con solución de LiCl (0.5M en THF, 5.57 mL, 2.79 mmol) y se agitó durante 1 hora. A esta solución se le añadió cloruro de cerio (III) CeCl₃ "ultra seco" de ABCR GmbH (76 mg, 0.306 mmol) y la suspensión se agitó a TA durante la noche. La suspensión fina se enfrió luego en un baño de hielo y se añadió CH₃MgBr

en (3.4 M en 2-metiltetrahydrofurano, 0.41 mL, 1.393 mmol) gota a gota. La formación inicial de gas cesó después de unos minutos. Se añadieron cuatro porciones más de CH₃MgBr 3.4 M en 2-metiltetrahydrofurano (0.410 mL, 1.393 mmol) a intervalos de 30 minutos. La solución se inactivó cuidadosamente con solución de NH₄Cl al 10% a 0 °C, seguido de extracción con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón pálido que estaba contaminado con un 15% de material de partida. Este crudo se usó sin más purificación. LC-MS: Rt = 0.79 min; MS m/z [M+H]⁺ 268.1

(4) Etil 2-(2-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetato, **Int 37**

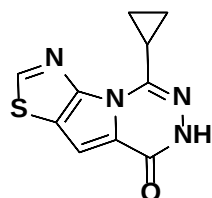


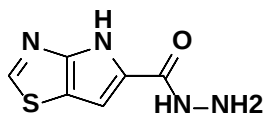
A una suspensión de Int 36 (90 mg, 0.337 mmol) y Cs₂CO₃ (219 mg, 0.673 mmol) en DMF (5 mL) se añadió 2-yodoacetato de etilo (0.048 mL, 0.404 mmol). Esta mezcla se agitó a TA durante 1 hora, luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 30%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.2 (q, 2H), 2.57 (s, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.31 (t, 3H). LC-MS: Rt = 1.02 min; MS m/z [M+H]⁺ 354.2

(5) Ácido 2-(2-Fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, **Int 33**

Una solución de Int 37 (36 mg, 0.102 mmol) en THF (1 mL) y LiOH 1 M (0.2 mL, 0.2 mmol) se agitó a TA durante 2 horas. Luego se acidificó con HCl 1 M (2 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. LC-MS: Rt = 0.77 min; MS m/z [M+H]⁺ 326.1

5-Ciclopropiltiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, **Int 38**

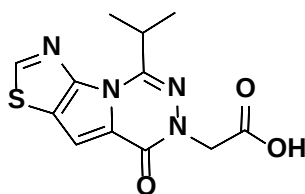
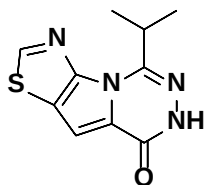


(1) 4H-Pirrol[2.3-d]tiazol-5-carbohidrazida, Int 39

A una solución de metil 4H-pirrol[2.3-d]tiazol-5-carboxilato (Enamine EN300-175043; 300 mg, 1.65 mmol) en EtOH (3 mL) se añadió hidrato de hidrazina (3.42 mL, 69.2 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 72 horas. La suspensión se enfrió a TA y el sólido se filtró, se lavó con EtOH y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 12.39 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.42 (s, 2H). LC-MS: Rt = 0.38 min; MS m/z [M+H]⁺ 183.2

(2) 5-Ciclopropiltiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 38

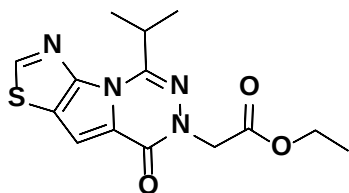
Una suspensión de clorhidrato de metilciclopropanocarbimidato (128 mg, 0.94 mmol) e Int 39 (120 mg, 0.66 mmol) en DMF (4 mL) se agitó vigorosamente a TA durante 2.5 horas. Luego, se añadió KOtBu (103 mg, 0.922 mmol) y la mezcla se colocó en un baño de aceite a 90 °C y se agitó durante 72 horas. La mezcla se enfrió a TA y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: Rt = 0.71 min; MS m/z [M+H]⁺ 233.2

20 Ácido 2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 40(1) 5-Isopropiltiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 41

Una suspensión de clorhidrato de isobutirimidato de metilo (344 mg, 2.50 mmol) e Int 39 (380 mg, 2.09 mmol) en DMF (5 mL) se agitó vigorosamente a TA durante 30 minutos. Luego, se añadió KOtBu (398 mg, 3.55 mmol) y la mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado a 90 °C y se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 80%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.87 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.2 (sept, 1H), 1.35 (d, 6H). LC-MS: Rt = 0.76 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.2

5 (2) Etil 2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetato, Int 42

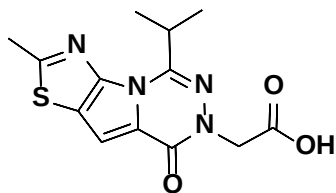


A una suspensión de Int 41 (340 mg, 1.45 mmol) y Cs_2CO_3 (2.36 g, 7.26 mmol) en DMF (3 mL) se añadió 2-yodoacetato de etilo (0.206 mL, 1.742 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se agitó a TA durante 10 minutos, luego se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 50%) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: Rt = 1.04 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.2

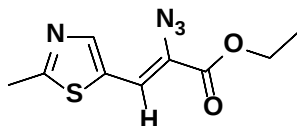
15 (3) Ácido 2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 40

A una solución de Int 42 (378 mg, 1.18 mmol) en THF (10 mL) se le añadió LiOH 1 M (5.90 mL, 5.90 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 72 horas. Luego se acidificó con HCl 0.1 M y se extrajo con EtOAc. Se formó un precipitado entre las capas y se separó por filtración. La capa orgánica de las aguas madres se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Este residuo se combinó con el precipitado de arriba para proporcionar el compuesto del título. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 13.05 (br s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.21 (sept, 1H), 1.35 (d, 6H). LC-MS: Rt = 0.74 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.1

Ácido 2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 43

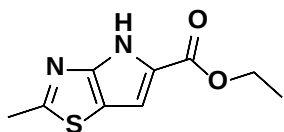


25 (1) Etil (Z)-2-azido-3-(2-metiltiazol-5-il)acrilato, Int 44



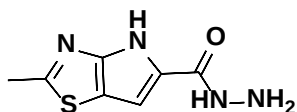
Se añadió gota a gota una solución de 2-metiltiazol-5-carbaldehído (1 g, 7.86 mmol) y 2-azidoacetato de etilo (30% en DCM, 15.8 mL, 31.5 mmol) a una solución de NaOEt (21% en EtOH, 11.7 mL, 31.5 mmol) y EtOH (40 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, se dejó que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente y la agitación continuó durante otra hora. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 30%) proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.07 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.31 (q, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.32 (t, 3H). LC-MS: Rt = 1.05 min; MS m/z [M+H]⁺ 239.1

(2) Etil 2-metil-4H-pirrolo[2.3-d]tiazole-5-carboxilato, Int 45



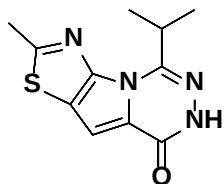
Una solución de Int 44 (550 mg, 2.31 mmol) en xileno (10 mL) se agitó a 140 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido beige. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.62 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.28 (q, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.30 (t, 3H). LC-MS: Rt = 0.86 min; MS m/z [M+H]⁺ 211.1

(3) 2-Metil-4H-pirrolo[2.3-d]tiazole-5-carbohidrazida, Int 46



Una suspensión de Int 45 (798 mg, 3.80 mmol) y monohidrato de hidrazina (3.72 mL, 76.0 mmol) se agitó a TA durante 2 horas, luego a 80 °C durante 1 hora. Se dejó enfriar a TA y el precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.86 (br s, 1H), 9.43 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 2.69 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0.46 min; MS m/z [M+H]⁺ 197.0

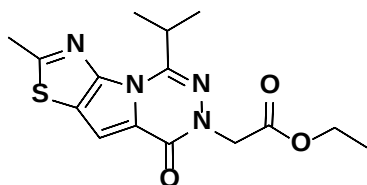
(4) 5-Isopropil-2-metiltiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-8(7H)-ona, Int 47



Una suspensión de clorhidrato de isobutirimidato de metilo (353 mg, 2.57 mmol) e Int 46 (420 mg, 2.14 mmol) en DMF (20 mL) se agitó vigorosamente a TA durante 15 minutos. Luego, se añadió K_{OT}Bu (408 mg, 3.64 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. Se enfrió en un baño de hielo a 0 °C, se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó con HCl 2 M (5 mL). La suspensión se filtró y el precipitado se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.80 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.15 (sept, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.32 (d, 6H). LC-MS: Rt = 0.88 min; MS m/z [M+H]⁺ 249.1

(5) Etil 2-(5-isopropil-2-metil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetato,

Int 48



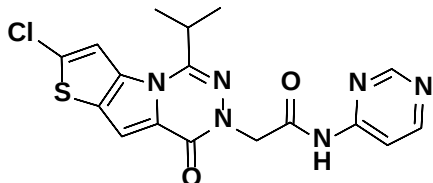
A una solución de Int 47 (390 mg, 1.571 mmol) en DMF (15 mL) se añadió Cs₂CO₃ (2.56 g, 7.85 mmol), seguido de la adición gota a gota de 2-yodoacetato de etilo (0.223 mL, 1.885 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos, luego se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 50%) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: Rt = 1.15 min; MS m/z [M+H]⁺ 335.2

(6) Ácido 2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acético, Int 43

A una solución de Int 48 (401 mg, 1.199 mmol) en THF (10 mL) se le añadió LiOH 1 M (6 mL, 6 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche, luego se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 13.02 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.16 (sept, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.33 (d, 6H). MS: Rt = 0.86 min; MS m/z [M+H]⁺ 307.1

SÍNTESIS DE EJEMPLOSEjemplo 1

2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida

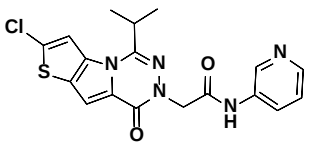
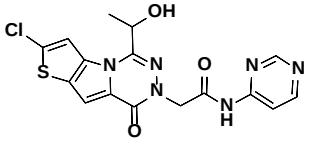
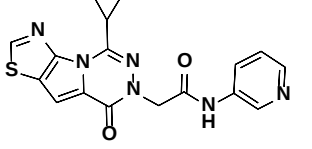


5

Una solución de Int 5 (70 mg, 0.261 mmol) en DMF (5 mL) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió LiHMDS (1 M en THF, 0.680 mL, 0.680 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos, luego se añadió lentamente una solución de 2-cloro-N-(pirimidin-4-il)acetamida (65.3 mg, 0.314 mmol) en DMF (1 mL). El baño de hielo se retiró y la solución se agitó a TA durante la noche.

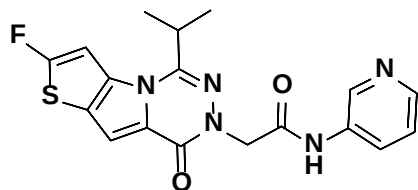
10 La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía RP preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.24 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.62 (sept, 1H), 1.31 (d, 6H). LC-MS: Rt = 1.0 min; MS m/z [M+H]⁺ 403.2

15 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 1, usando los intermedios apropiados y las 2-cloro-acetamidas:

<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ej.</u> <u>2</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piridin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10.41 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.72 – 3.51 (m, 1H), 1.32 (d, 6H).	Rt = 1.0; [M+H] ⁺ 402.2	5
<u>Ej.</u> <u>3</u>		2-(2-Cloro-5-(1-hidroxiethyl)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 11.27 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.18 (q, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.52 (d, 3H).	Rt = 0.81 [M+H] ⁺ 405.1	22
<u>Ej.</u> <u>4</u>		2-(5-Ciclopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piridin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10.92 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 1.23 – 1.02 (m, 4H).	Rt = 0.75 [M+H] ⁺ 367.3	38

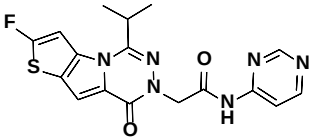
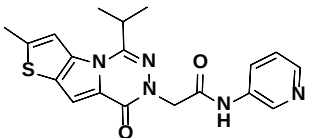
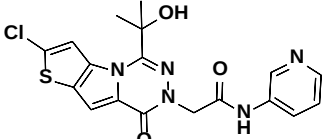
Ejemplo 5

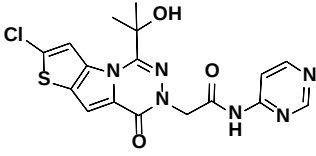
2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piridin-3-il)acetamida



A una solución de Int 28 (40 mg, 0.148 mmol) en DMF (3 mL) se agregó Cs₂CO₃ (241 mg, 0.740 mmol) seguido de una solución de clorhidrato de 2-cloro-N-(piridin-3-il)acetamida (36.8 mg, 0.178 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora, luego se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y luego con salmuera, se
5 secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM y MeOH (de 0% a 10%) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.73 – 3.51 (m, 1H), 1.30 (d, 6H). LC-MS: Rt = 0.89 min; MS m/z [M+H]⁺ 386.2

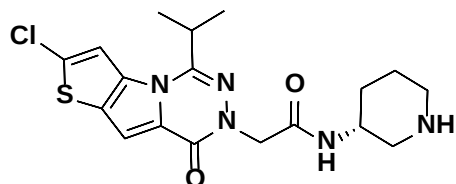
10 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 5, usando los intermedios apropiados y las 2-cloro-acetamidas:

<u>El.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>El.</u> <u>6</u>		2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirimidin -4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.22 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.56 (sept, 1H), 1.29 (d, 6H).	Rt = 0.93; [M+H] ⁺ 387.2	28
<u>El.</u> <u>7</u>		2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piridin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 10.38 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.60 (sept, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).	Rt = 0.91 [M+H] ⁺ 382.2	11
<u>El.</u> <u>8</u>		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxipropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piridin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 10.45 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.01 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 1.61 (s, 6H).	Rt = 0.88 [M+H] ⁺ 418.2	20

Ej. 9		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirimidin-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.26 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 1.60 (s, 6H).	Rt = 0.9 [M+H] ⁺ 419.1	20
----------	---	--	---	---	-----------

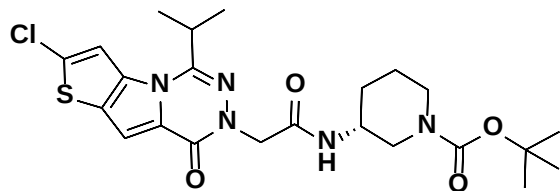
Ejemplo 10

(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida



5

(1) ter-butil (R)-3-(2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)piperidin-1-carboxilato, Int 49



10

A una solución de Int 1 (100 mg, 0.307 mmol) y (R)-ter-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato (61.5 mg, 0.307 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió DIPEA (0.161 mL, 0.921 mmol) seguido de HATU (140 mg, 0.368 mmol). La solución se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM y MeOH (de 0% a 10%) para producir el compuesto del título como un polvo blanco. LC-MS: Rt = 1.20 min; MS m/z [M+H]⁺ 525.2

15

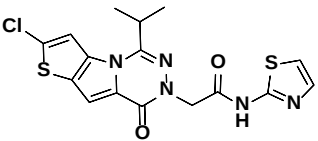
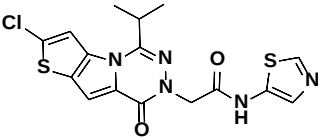
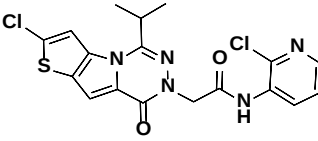
(2) (R)-2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida

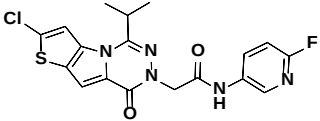
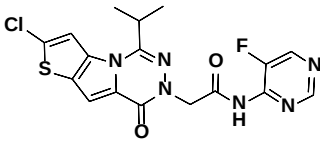
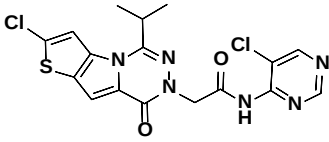
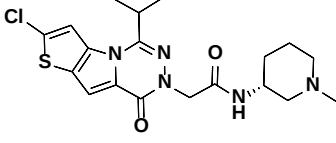
A una solución de Int 49 (159 mg, 0.297 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (0.743 mL, 2.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas, seguido de evaporación a

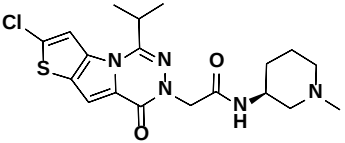
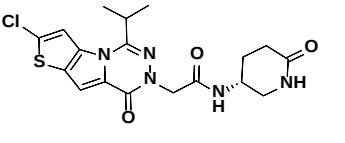
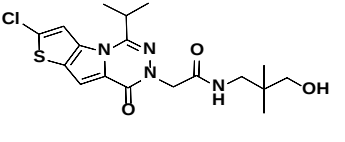
sequedad. El crudo se repartió entre DCM y solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.43 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.56 (br s, 1H), 4.87 – 4.61 (m, 2H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.40 (sept, 1H), 2.99 (dd, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 2H), 2.61 (dd, 1H), 1.81 – 1.48 (m, 4H, superpuesto con señal de agua), 1.45 (d, 6H). LC–MS: R_t = 0.75 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.2

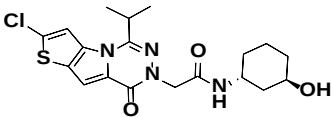
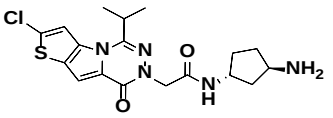
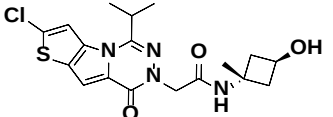
5

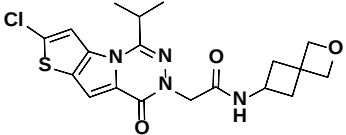
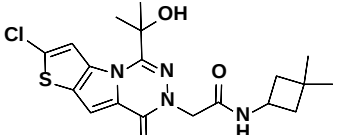
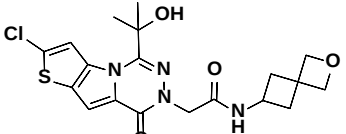
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al procedimiento de acoplamiento anterior (Ejemplo 10, paso 1) usando las aminas apropiadas y los intermedios de ácido carboxílico, opcionalmente seguido por un paso de desprotección:

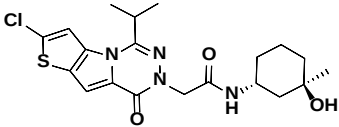
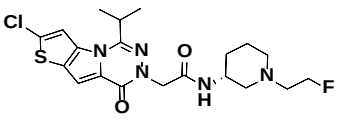
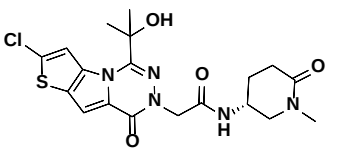
<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ej.</u> <u>11</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxo tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 10.34 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (superposición de s y d, 1+1H), 7.21 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.38 (sept, 1H), 1.44 (d, 6H).	Rt = 1.08 [M+H] ⁺ 408.1	1
<u>Ej.</u> <u>12</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxo tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(tiazol-5-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 10.04 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.36 (sept, 1H), 1.43 (d, 6H).	Rt = 1.02 [M+H] ⁺ 408.1	1
<u>Ej.</u> <u>13</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxo tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-cloropiridin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.96 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.62 (sept, 1H), 1.31 (d, 6H).	Rt = 1.11 [M+H] ⁺ 436.0	1

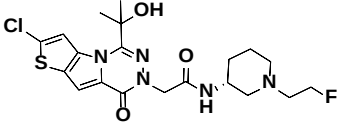
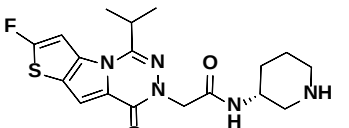
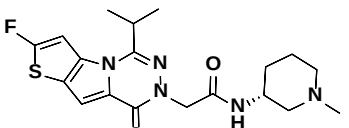
<u>Ej.</u> <u>14</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxo tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 – 8.08 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 1.30 (d, 6H).	Rt = 1.09 [M+H] ⁺ 420.1	1
<u>Ej.</u> <u>15</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxo tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(5-fluoro pirimidin-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 11.09 (s, 1H), 8.84 – 8.79 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.62 (sept, 1H), 1.30 (d, 6H).	Rt = 1.01 [M+H] ⁺ 421.1	1
<u>Ej.</u> <u>16</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxo tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(5-cloro pirimidin-4-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 8.84 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.39 (sept, 1H), 1.43 (d, 6H).	Rt = 1.04 [M+H] ⁺ 437.0	1
<u>Ej.</u> <u>17</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7.91 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.61 – 4.47 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 3.59 (sept, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.13 (s, 3H) 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 1H), 1.28 (d, 6H), 1.25 – 1.11 (m, 2H).	Rt = 0.76; [M+H] ⁺ 422.2	1

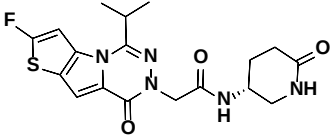
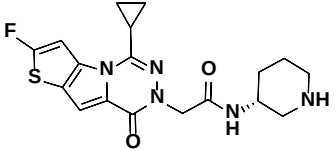
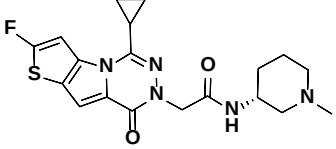
Ej. 18		(S)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.91 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.61 – 4.47 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 3.59 (sept, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.13 (s, 3H) 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 1H), 1.28 (d, 6H), 1.25 – 1.11 (m, 2H).	Rt = 0.76; [M+H] ⁺ 422.2	1
Ej. 19		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-oxopiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.20 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.59 (sept, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.35 – 2.17 (m, 2H), 1.91 – 1.69 (m, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 1H) superpuesto con 1.29 (d, 6H).	Rt = 0.83 [M+H] ⁺ 422.2	1
Ej. 20		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxo tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3-hidroxi-2.2-dimetilpropil)aceta mida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.96 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 4.58 (br s 2H), 4.43 (br s, 1H), 3.58 (br m, 1H), 3.16 – 2.80 (m, 4H), 1.29 (br s, 6H), 0.77 (br s, 6H).	Rt = 1.01 [M+H] ⁺ 411.1	1

<u>Ej.</u> <u>21</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxo tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R.3R)-3-hidroxiciclohexil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.80 (br s, 2H), 7.46 (br s, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.41 (br s, 1H), 4.0 (br s, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 1.74 – 1.54 (br m, 4H), 1.53 – 1.38 (br m, 4H), 1.27 (br m, 6H).	Rt = 0.96 [M+H] ⁺ 423.2	1
<u>Ej.</u> <u>22</u>		N-((1R.3R)-3-Aminociclopentil)-2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxo tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.09 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (br s, 3H), 7.47 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 2H), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.91–1.76 (m, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.29 (d, 6H).	Rt = 0.76 [M+H] ⁺ 408.1	1
<u>Ej.</u> <u>23</u>		2-(2-Cloro-5-iso propil-8-oxo tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1r.3r)-3-hidroxi-1-metilciclobutil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) (ppm) 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.14–4.09 (m, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 1.76 – 1.71 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (d, 6H).	Rt = 0.94 [M+H] ⁺ 409.3	1

Ej. 24		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-oxaesp[iro[3.3]hept an-6-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.17 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.02 (ttd, 1H), 3.59 (sept, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 2H, superpuesto con seal de DMSO), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.28 (d, 6H).	Rt = 0.96 [M+H] ⁺ 421.1	1
Ej. 25		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3.3-dimetilciclobutil)ace tamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.25 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.20 (ttd, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).	Rt = 1.11 [M+H] ⁺ 423.1	13
Ej. 26		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-oxaesp[iro[3.3]hept an-6-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.25 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (ttd, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 2H, superpuesto con señal de DMSO), 2.13 – 2.0 (m, 2H), 1.58 (s.6H).	Rt = 0.87 [M+H] ⁺ 437.1	13

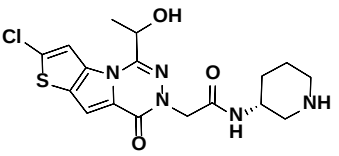
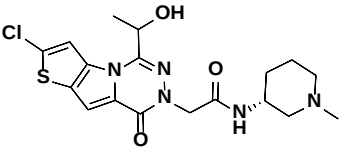
<u>Ej.</u> <u>27</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxo tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R.3R)-3-hidroxi-3-metil ciclohexil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7.8 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 3.67 – 3.53 (m, 1H), 1.78 – 1.37 (m, 5H), 1.29 (d, 6H). 1.21 – 0.93 (m, 3+3H).	Rt = 1.03 [M+H] ⁺ 437.2	1
<u>Ej.</u> <u>28</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 7.42 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.61 (br d, 1H), 4.82 – 4.63 (m, 2H), 4.35 (dt, 2H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.40 (sept, 1H), 2.65 – 2.44 (m, 5H), 2.34 – 2.23 (m.1H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.55 – 1.49 (m, 2H, superpuesto con pico de agua), 1.44 (d, 6H).	Rt = 0.78 [M+H] ⁺ 454.2	1
<u>Ej.</u> <u>29</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxipropan – 2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 8.34 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.14 – 4.03 (br m, 1H), 3.53 – 3.38 (m, 1H, superpuesto con pico de agua), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.42 – 2.20 (m, 2H). 1.93 – 1.74 (m, 2H), 1.58 (s, 6H).	Rt = 0.80 [M+H] ⁺ 452.1	13

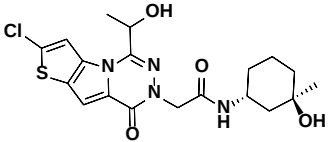
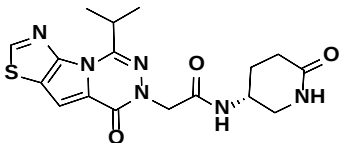
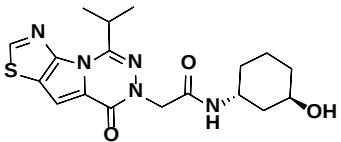
Ej. 30		(R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxipropan - 2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.94 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.63 – 4.39 (m, 4H), 3.8 – 3.67 (br m, 1H), 2.91 – 2.57 (m, 4H), 2.11 – 1.86 (m, 2H), 1.76 – 1.39 (m, 4H) superpuesto con 1.58 (s, 6H).	Rt = 0.72 [M+H] ⁺ 470.2	13
Ej. 31		(R)-2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida clorhidrato	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9.02 (br s, 2H), 8.28 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.05 – 3.91 (m, 1H), 3.54 – 3.49 (m, 1H), 3.23 – 3.07 (m, 2H), 2.87 – 2.70 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 1.56 – 1.41 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).	Rt = 0.70 [M+H] ⁺ 392.3	28
Ej. 32		(R)-2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.05 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 1H), 3.06 – 2.80 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 – 2.17 (m, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.38 – 1.22 (m, 1H) superpuesto con 1.29 (d, 6H).	Rt = 0.71 [M+H] ⁺ 406.2	28

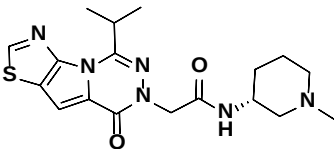
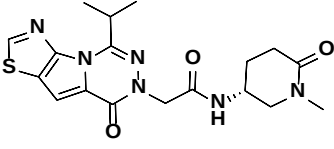
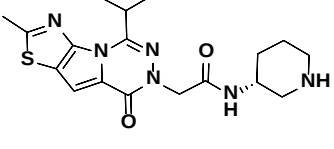
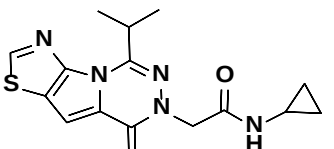
Ej. 33		(R)-2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]prrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-oxopiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 8.19 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.04 – 3.92 (br m, 1H), 3.53 (sept, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 1.90 – 1.69 (m, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 1H) superpuesto con 1.28 (d, 6H).	Rt = 0.77 [M+H] ⁺ 406.2	28
Ej. 34		(R)-2-(5-Ciclopropil-2-fluoro-8-oxotieno[2'.3':4.5]prrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.63 – 3.59 (br m, 1H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.28 (dd, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.62 – 1.54 (m, 1H), 1.39 – 1.28 (m, 2H), 1.17 – 1.08 (m, 2H), 1.0 – 0.92 (m, 2H).	Rt = 0.67 [M+H] ⁺ 390.2	30
Ej. 35		(R)-2-(5-Ciclopropil-2-fluoro-8-oxotieno[2'.3':4.5]prrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) HPF ₆ -salt δ (ppm) 9.53 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.00 – 3.88 (m, 1H), 3.47 – 3.30 (m, 2H, superpuesto con señal de agua), 2.87 – 2.76 (m, 1H+3H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.40 (m, 1H, superpuesto con señal de DMSO), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.75 – 1.59 (m, 1H), 1.46 – 1.32 (m, 1H), 1.18 – 1.11 (m, 2H), 1.03 – 0.93 (m, 2H).	Rt = 0.65 [M+H] ⁺ 404.2	30

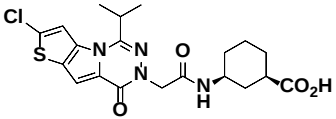
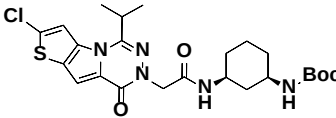
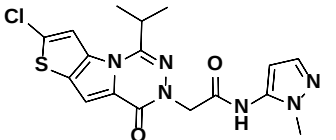
<u>Ej.</u> <u>36</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-ciclopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida clorhidrato	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9.09 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.04 – 3.90 (m, 1H), 3.2 – 3.06 (m, 2H), 2.87 – 2.65 (m, 3H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 1H), 1.56 – 1.43 (m, 1H), 1.19 – 1.09 (m, 2H), 1.03 – 0.92 (m, 2H).	Rt = 0.71 [M+H] ⁺ 406.1	6
<u>Ej.</u> <u>37</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-ciclopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.17 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.03 – 3.82 (m, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 2H, superpuesto con señal de agua), 2.84 – 2.65 (m, 6H), 1.96 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 2H), 1.49 – 1.33 (m, 1H), 1.20 – 1.09 (m, 2H), 1.03 – 0.90 (m, 2H).	Rt = 0.72 [M+H] ⁺ 420.2	6
<u>Ej.</u> <u>38</u>		(R)-2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.85 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.67 – 3.53 (m, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.64 – 1.55 (m, 1H), 1.41 – 1.26 (m, 2H) superpuesto con 1.32 (d, 6H).	Rt = 0.7 [M+H] ⁺ 388.2	10

<u>Ej.</u> <u>39</u>		(R)-2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-oxopiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.57 – 7.13 (br m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.12 – 3.90 (br m, 1H), 3.65 – 3.50 (br m, 1H), 3.09 – 2.92 (br m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.34 – 2.13 (br m, 2H), 1.92 – 1.66 (br m, 2H), 1.30 (br s, 6H).	Rt = 0.79 [M+H] ⁺ 402.2	10
<u>Ej.</u> <u>40</u>		(R)-2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.15 (br d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.97 – 3.84 (br m, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 3.25 – 2.95 (br m, 2H) superpuesto con señal de agua, 2.72 – 2.56 (m, 8H), 1.93 – 1.52 (m, 3H), 1.40 – 1.26 (m, 1H) superpuesto con 1.30 (d, 6H).	Rt = 0.71 [M+H] ⁺ 402.2	10
<u>Ej.</u> <u>41</u>		N-Ciclopropil-2-(5-isopropil-2-metil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 – 3.51 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H) superpuesto con 2.62 (s, 3H), 1.30 (d, 6H), 0.66 – 0.53 (m, 2H), 0.45 – 0.36 (m, 2H).	Rt = 0.94 [M+H] ⁺ 345.1	10
<u>Ej.</u> <u>42</u>		2-(2-Cloro-5-(1-hidroxietil)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piridin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 10.45 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.25 – 5.07 (m, 1H), 4.94 – 4.74 (m, 2H), 1.53 (d, 3H).	Rt = 0.77 [M+H] ⁺ 404.2	21

Ej. 43		2-(2-Cloro-5-(1-hidroxietil)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2- d][1.2.4]triazin- 7(8H)-il)-N-((R)- piperidin-3- il)acetamida clorhidrato	(400 MHz, DMSO-d₆) 1:1 mezcla de diastereómeros δ (ppm) 8.87 (br d, 2H), 8.32 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 5.22 – 5.09 (m, 1H), 4.69 – 4.50 (m, 2H), 4.02 – 3.88 (br m, 1H), 3.26 – 3.10 (m, 2H), 2.89 – 2.71 (m, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 2H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 1H) superpuesto con 1.51 (s, 3H).	Rt = 0.64 [M+H]⁺ 410.2	21
Ej. 44		2-(2-Cloro-5-(1-hidroxietil)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2- d][1.2.4]triazin- 7(8H)-il)-N-((R)- 1-metilpiperidin-3- il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d₆) 1:1 mezcla de diastereómeros δ (ppm) 7.98 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.15 (q, 1H), 4.65 – 4.47 (m, 2H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.48 (m, 1H, superpuesto con señal de DMSO), 2.15 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 1H) superpuesto con 1.51 (d, 3H), 1.27 – 1.15 (m, 1H), OH-proton no observado.	Rt = 0.63 [M+H]⁺ 424.2	21

<u>Ej.</u> <u>45</u>		2-(2-Cloro-5-(1-hidroxietil)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R.3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) 1:1 mezcla de diastereómeros δ (ppm) 7.79 (2 d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.15 (q, 1H), 4.60 – 4.40 (m, 2H), 4.00 – 3.86 (m, 1H), 1.79 – 1.55 (m, 3H), 1.53 – 1.39 (m, 2H) superpuesto con 1.52 (d, 3H), 1.20 – 1.08 (m, 2H) superpuesto con 1.11 (s, 3H), 1.06 – 0.94 (m, 1H), OH-protons no observado.	Rt = 0.83 [M+H] ⁺ 439.2	21
<u>Ej.</u> <u>46</u>		(R)-2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-oxopiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.31 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (sept, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 1H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.36 – 2.13 (m, 2H), 1.92 – 1.65 (m, 2H), 1.46 – 1.19 (m, 1H) superpuesto con 1.34 (d, 6H).	Rt = 0.67 [M+H] ⁺ 389.2	40
<u>Ej.</u> <u>47</u>		N-((1R.3R)-3-Hidroxiciclohexil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.31 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.58 – 4.52 (m, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.18 (sept, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.51 – 1.16 (m, 6H) superpuesto con 1.33 (d, 6H).	Rt = 0.79 [M+H] ⁺ 390.2	40

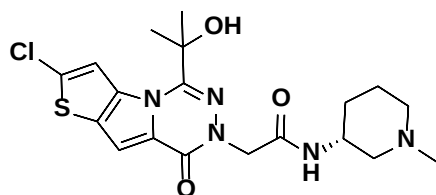
<u>Ej.</u> <u>48</u>		(R)-2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo [5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.32 (s, 1H), 7.99 (br d, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.19 (sept, 1H), 3.88 – 3.75 (br m, 1H), 2.93 – 2.62 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 – 1.97 (m, 2H), 1.79 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.45 (m, 1H), 1.43 – 1.18 (m, 1H) superpuesto con 1.33 (d, 6H).	Rt = 0.63 [M+H] ⁺ 389.3	40
<u>Ej.</u> <u>49</u>		(R)-2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo [5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 8.87 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.88 – 4.67 (m, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 4.27 (sept, 1H), 3.58 (ddd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.46 (td, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.44 (d, 6H).	Rt = 0.72 [M+H] ⁺ 403.2	40
<u>Ej.</u> <u>50</u>		(R)-2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7.84 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.26 – 4.04 (m, 1H), 3.65 – 3.55 (br m, 1H), 2.85 (br s, 3+1H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.42 – 2.23 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.64 – 1.52 (m, 1H), 1.39 – 1.19 (m, 2H) superpuesto con 1.32 (d, 6H).	Rt = 0.68 [M+H] ⁺ 389.2	43
<u>Ej.</u> <u>51</u>		N-Ciclopropil-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.26 – 4.05 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (br m, 1H), 1.33 (d, 6H), 0.69 – 0.54 (m, 2H), 0.48 – 0.35 (m, 2H).	Rt = 0.82 [M+H] ⁺ 332.1	40

Ej. 55		Ácido (1R,3S)-3-(2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.06 (br s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 2H), 3.33 – 3.24 (m, 1H), 1.97 – 1.94 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 3H), 1.37 – 1.09 (m, 4H), 1.28 (d, 6H).	Rt = 0.99 [M+H]⁺ 451.2	1
Ej. 56		ter-butil ((1R,3S)-3-(2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexil)carbamato	(400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.91 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.64 – 3.52 (m, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.72 – 1.64 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.31 – 1.21 (m, 2H) superpuesto con 1.28 (d, 6H), 1.12 – 1.02 (m, 2H).	Rt = 1.20 [M+H]⁺ 522.3	1
Ej. 57		2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acetamida	(400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.40 (sept, 1H), 1.44 (d, 6H).	Rt = 0.98 [M+H]⁺ 405.1	1

Ej. 58		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxo-2,3,4,5-tieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2.4-difluoro fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 1.30 (d, 6H).	Rt = 1.20 [M+H] ⁺ 437.1	1
Ej. 59		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pi rrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.00 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.60 – 4.48 (m, 2H), 3.76 – 3.64 (m, 3H), 3.50 (sept, 1H), 3.35 (m, 1H, superpuesto con señal de agua), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.57 – 1.41 (m, 2H), 1.28 (d, 6H).	Rt = 1.01 [M+H] ⁺ 409.1	1

Ejemplo 60

(R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxipropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida



5

10

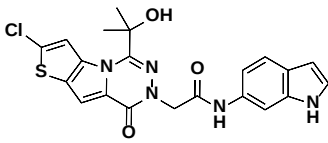
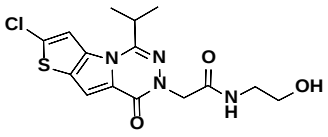
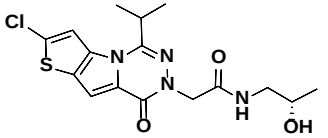
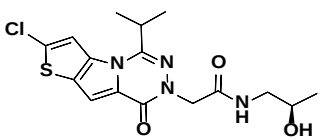
A una solución de Int 13 (342 mg, 1.001 mmol) y (R)-1-metilpiperidin-3-amina (149 mg, 1.301 mmol) en DMF (8 mL) se le añadió DIPEA (0.524 mL, 3.00 mmol), HOBt (169 mg, 1.101 mmol) y EDC (249 mg, 1.301 mmol). La solución se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de Na₂CO₃ al 5% y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con solución de Na₂CO₃ al 5%, luego con salmuera. Se filtró un precipitado blanco que se formó entre las capas. El extracto orgánico restante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar un sólido blanquecino después de la trituración con DCM. Este producto bruto se combinó con el primer precipitado y se purificó adicionalmente por cristalización en MEK caliente para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91

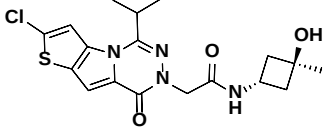
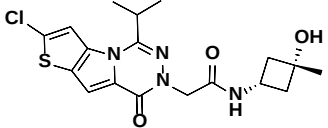
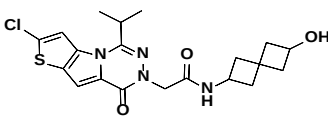
(s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.48 – 2.45 (m, superpuesto con señal de DMSO, 1H) 2.13 (s, 3H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.52 – 1.38 (m, 1H), 1.27 – 1.11 (m, 1H). LC–MS: $R_t = 0.69$ min; MS m/z $[M+H]^+$ 438.2

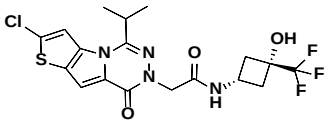
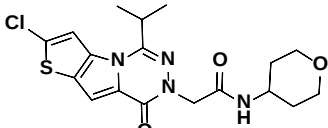
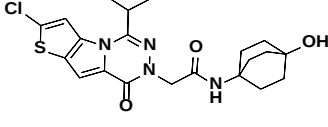
- 5 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al procedimiento de acoplamiento anterior (Ejemplo 60) usando las aminas apropiadas y los intermedios de ácido carboxílico, seguidos opcionalmente por una etapa de desprotección:

<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ej.</u> <u>61</u>		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1r.3r)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.26 (p, 1H), 2.32 – 2.14 (m, 2H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.25 (s, 3H).	Rt = 0.85 [M+H] ⁺ 425.1	13
<u>62</u>		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-ciclopropilacetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.14 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.72 – 2.58 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 0.68 – 0.57 (m, 2H), 0.45 – 0.35 (m, 2H).	Rt = 0.89 [M+H] ⁺ 381.1	13
<u>Ej.</u> <u>63</u>		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.25 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.78 (h, 1H), 2.22 (ddt, 2H), 2.04 – 1.85 (m, 2H), 1.58(s, 6H), 1.21 (s, 3H).	Rt = 0.82 [M+H] ⁺ 425.1	13

<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ej.</u> <u>64</u>		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R.3R)-3-hidroxi ciclohexil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 8.05 – 7.78 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.49 (d, 3H), 3.94 (d, 2H), 1.50 (d, 14H).	Rt = 0.87 [M+H] ⁺ 439.1	13
<u>Ej.</u> <u>65</u>		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1H-indazol-6-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 12.90 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 1.61 (s, 6H).	Rt = 0.84 [M+H] ⁺ 457.1	13
<u>Ej.</u> <u>66</u>		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 12.46 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).	Rt = 0.97 [M+H] ⁺ 471.2	13

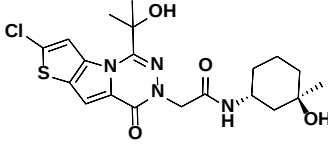
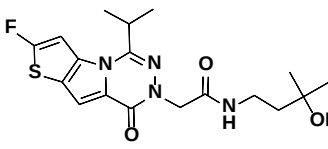
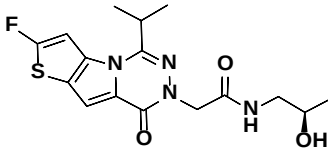
<u>Ei.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ei.</u> <u>67</u>		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxipropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1H-indol-6-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.01 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 7.26 (t, 1H, J= 2.8 Hz), 7.05 (dd, 1H, J= 8.5, 1.8 Hz), 6.35 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 1.61 (s, 6H).	Rt = 1.04 [M+H] ⁺ 456.2	13
<u>Ei.</u> <u>68</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-hidroxietil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.03 (br t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.58 (sept, 1H), 3.4 (t, 2H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 1.29 (d, 6H).	Rt = 0.85 [M+H] ⁺ 369.0	1
<u>Ei.</u> <u>69</u>		(S)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-hidroxipropil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.99 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.7 – 3.62 (m, 1H), 3.58 (sept, 1H), 3.03 (t, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.01 (d, 3H).	Rt = 0.89 [M+H] ⁺ 383.1	1
<u>Ei.</u> <u>70</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-hidroxipropil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.98 (br t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.7 – 3.62 (m, 1H), 3.58 (br sept, 1H), 3.03 (br t, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.01 (d, 3H).	Rt = 0.89 [M+H] ⁺ 383.1	1

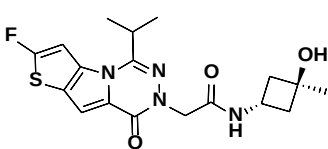
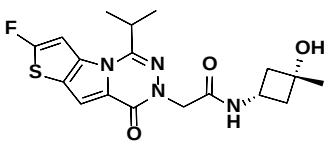
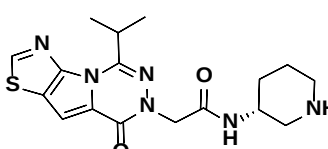
<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ej.</u> <u>71</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1r.3r)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetam ida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.18 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.34 – 4.18 (m, 1H), 3.59 (sept, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.24 (s, 3H).	Rt = 0.93 [M+H] ⁺ 409.1	1
<u>Ej.</u> <u>72</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetam ida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.18 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 3.58 (sept, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.21 (s, 3H).	Rt = 0.92 [M+H] ⁺ 409.2	1
<u>Ej.</u> <u>73</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-hidroxispiro[3.3]hepta n-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.15 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.95 – 4.79 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21 – 4.03 (m, 2H), 4.00 – 3.86 (m, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 1H), 2.39 – 2.05 (m, 4H), 2.00 – 1.65 (m, 4H), 1.28 (d, 6H).	Rt = 0.97 [M+H] ⁺ 435.2	1

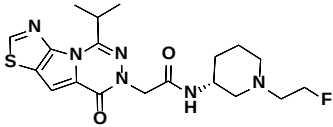
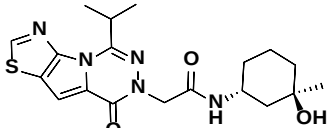
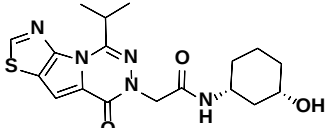
<u>Ei.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ei.</u> <u>74</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-(trifluoro metil)ciclobutil)aceta mida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.42 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.02 – 3.89 (m, 1H), 3.59 (sept, 1H), 2.82 – 2.62 (m, 2H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 1.29(d.6H).	Rt = 1.04 [M+H] ⁺ 463.0	1
<u>Ei.</u> <u>75</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.00 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.89 – 3.74 (m, 3H), 3.59 (sept, 1H), 3.38 – 3.33 (m, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.48 – 1.35 (m, 2H), 1.28 (d, 6H).	Rt = 0.97 [M+H] ⁺ 409.2	1
<u>Ei.</u> <u>76</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(4-hidroxi-biciclo[2.2.2]oc tan-1-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.79 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.58 (sept, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 6H), 1.60 – 1.51 (m, 6H), 1.27 (d, 6H).	Rt = 0.99 [M+H] ⁺ 449.2	1

<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ej.</u> <u>77</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.87 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.58 (sept, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.08 (s, 6H).	Rt = 0.96 [M+H] ⁺ 411.1	1
<u>Ej.</u> <u>78</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(2-(trifluorometoxi)etil)piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) señales no resueltas amplias δ (ppm) 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.87 – 2.59 (m, 4H), 2.15 – 1.86 (m, 2H), 1.80 – 1.39 (m, 4H), 1.28 (s, 6H).	Rt = 0.93 [M+H] ⁺ 520.1	1
<u>Ej.</u> <u>79</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 2.96 – 2.66 (m, 2H), 2.45 – 2.22 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.48 – 1.14 (m, 3H).	Rt = 0.69 [M+H] ⁺ 424.2	13

<u>Ei.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ei.</u> <u>80</u>		(2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.98 (t, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.19 – 3.08 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.53 – 1.49 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).	Rt = 0.88 [M+H] ⁺ 427.2	13
<u>Ei.</u> <u>81</u>		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R.3S)-3-hidroxi ciclohexil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.12 – 7.85 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.71 – 3.50 (m, 2H), 2.04 – 1.47 (m, 10H), 1.33 – 0.84 (m, 4H).	Rt = 0.86 [M+H] ⁺ 439.1	13
<u>Ei.</u> <u>82</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(2.2.2-trifluoroetil)piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.98 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 1H), 3.18 (q, 2H), 2.95 – 2.88 (m, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.53 – 1.39 (m, 1H), 1.26 – 1.12 (m, 1H).	Rt = 1.1 [M+H] ⁺ 506.1	13

<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ej.</u> <u>83</u>		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxipropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1R,3R)-3-hidroxi-3-metil ciclohexil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.6 (s, 6H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 1.27 – 1.12 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 – 0.93 (m, 1H).	Rt = 0.93 [M+H] ⁺ 453.1	13
<u>Ej.</u> <u>84</u>		2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) señales no resueltas amplias δ (ppm) 7.86 (s, 1H), 7.66 – 7.32 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.15 (s, 2H), 1.65 – 0.89 (m, 14H).	Rt = 0.90 [M+H] ⁺ 395.1	24
<u>Ej.</u> <u>85</u>		(R)-2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-hidroxi-2-propil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.96 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.70 – 4.62 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 1H), 3.52 (sept, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 2H) 1.28 (d, 6H), 1.01 (d, 3H).	Rt = 0.83 [M+H] ⁺ 367.1	24

<u>Ei.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ei.</u> <u>86</u>		2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1r.3r)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetam ida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.17 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 3.52 (sept, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.24 (s, 3H).	Rt = 0.86 [M+H] ⁺ 393.2	24
<u>Ei.</u> <u>87</u>		2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetam ida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.17 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.51 (sept, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.21 (s, 3H).	Rt = 0.86 [M+H] ⁺ 393.1	24
<u>Ei.</u> <u>88</u>		(R)-2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pir rolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9.31 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 2H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.44 – 2.18 (m, 3H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 1H), 1.37 – 1.28 (m, 8H).	Rt = 0.61 [M+H] ⁺ 375.2	40

<u>Ei.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ei.</u> <u>89</u>		(R)-N-(1-(2-Fluoroetil)piperidin-3-il)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.31 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.62 – 4.49 (m, 3H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.74 – 2.54 (m, 3H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 1H), 1.33 (d, 6H), 1.26 – 1.13 (m, 1H).	Rt = 0.64 [M+H] ⁺ 421.2	40
<u>Ei.</u> <u>90</u>		N-((1R,3R)-3-Hidroxi-3-metilciclohexil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.31 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.17 (sept, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 1H), 1.76 – 1.54 (m, 3H), 1.50 – 1.39 (m, 2H). 1.33 (d, 6H), 1.19 – 0.94 (m, 3H) superpuesto con 1.09 (s, 3H). Señal de OH no observada.	Rt = 0.88 [M+H] ⁺ 408.3	40
<u>Ei.</u> <u>91</u>		N-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.31 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.17 (sept, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 3.45 – 3.33 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.79 – 1.60 (m, 3H), 1.33 (d, 6H), 1.27 – 0.94 (m, 4H).	Rt = 0.8 [M+H] ⁺ 390.2	40

<u>Ei.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ei.</u> <u>92</u>		(R)-2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7.91 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 2H), 4.14 (sept, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.96 – 1.75 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 1H), 1.32 (d, 6H), 1.27 – 1.13 (m, 2H).	Rt = 0.71 [M+H] ⁺ 402.2	43
<u>Ei.</u> <u>93</u>		N-((1s.3s)-3-Hidroxi-3-metilciclobutil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.31 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.18 (sept, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.33 (d, 6H), 1.21 (s, 3H).	Rt = 0.76 [M+H] ⁺ 376.1	40
<u>Ei.</u> <u>94</u>		N-(3-Hidroxi-3-metilbutil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.31 (s, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.33 (d, 6H), 1.08 (s, 6H).	Rt = 0.81 [M+H] ⁺ 378.1	40
<u>Ei.</u> <u>95</u>		(R)-N-(2-Hidroxi-2-propil)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9.31 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 2H), 4.17 (sept, 1H), 3.71 – 3.61 (m, 1H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 1.33 (d, 6H), 1.02 (d, 3H).	Rt = 0.73 [M+H] ⁺ 350.1	40

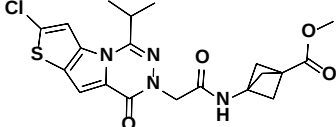
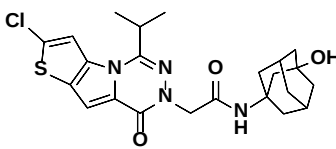
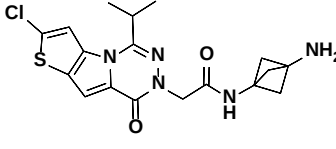
<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ej.</u> <u>96</u>		N-Ciclopropil-2-(5-isopropil-2-metil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) señales no resueltas amplias δ (ppm) 8.08 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.64 (s, 1H), 1.31 (d, 6H), 0.66 – 0.55 (m, 2H), 0.41 (s, 2H).	Rt = 0.93 [M+H] ⁺ 346.2	43
<u>Ej.</u> <u>97</u>		(R)-2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9.90 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.29 – 4.12 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.34 (d, 6H).	Rt = 0.75 [M+H] ⁺ 399.1	40
<u>Ej.</u> <u>98</u>		N-Ciclopentil-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) 9.31 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.26 – 4.10 (m, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 1H), 1.88 – 1.72 (m, 2H), 1.70 – 1.18 (m, 6H) superpuesto con 1.33 (d, 6H).	Rt = 0.99 [M+H] ⁺ 360.3	40
<u>Ej.</u> <u>99</u>		(S)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃) 7.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.78 – 4.69 (m, 2H), 4.61 – 4.53 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.4 (sept, 1H), 2.34 – 2.19 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.45 (d, 6H).	Rt = 0.95 [M+H] ⁺ 395.1	1

<u>Ei.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ei.</u> <u>100</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃) 7.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.78 – 4.69 (m, 2H), 4.61 – 4.53 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.4 (sept, 1H), 2.34 – 2.19 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.45 (d, 6H).	Rt = 0.95 [M+H] ⁺ 395.1	1
<u>Ei.</u> <u>101</u>		2-(2-cloro-5-Isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-ciclopentilacetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) 7.96 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.14 – 3.93 (m, 1H), 3.64 – 3.50 (m, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 1.28 (d, 6H).	Rt = 1.14 [M+H] ⁺ 393.2	1
<u>Ei.</u> <u>102</u>		(S)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) señales no resueltas amplias δ (ppm) 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.01 – 2.65 (m, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.50 (s, 1H), 1.39 – 1.15 (m, 8H).	Rt = 0.74 [M+H] ⁺ 394.1	1
<u>Ei.</u> <u>103</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) señales no resueltas amplias δ (ppm) 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.01 – 2.65 (m, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.50 (s, 1H), 1.39 – 1.15 (m, 8H).	Rt = 0.74 [M+H] ⁺ 394.1	1

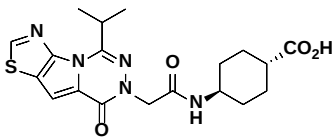
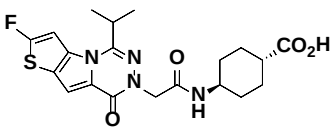
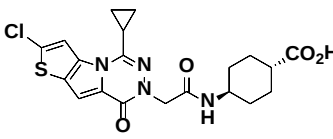
<u>Ei.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ei.</u> <u>104</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.2 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.58 – 4.45 (m, 2H), 4.26 – 4.13 (m, 1H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).	Rt = 0.76 [M+H] ⁺ 408.2	1
<u>Ei.</u> <u>105</u>		(S)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.2 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.58 – 4.45 (m, 2H), 4.26 – 4.13 (m, 1H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).	Rt = 0.76 [M+H] ⁺ 408.2	1
<u>Ei.</u> <u>106</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) señales no resueltas amplias δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.1 (s, 1H), 3.74 – 3.47 (m, 3H), 2.98 – 2.63 (m, 2H), 1.9 (s, 1H), 1.67 – 1.44 (m, 7H).	Rt = 0.67 [M+H] ⁺ 410.1	13

<u>Ei.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ei.</u> <u>107</u>		(S)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) señales no resueltas amplias δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.1 (s, 1H), 3.74 – 3.47 (m, 3H), 2.98 – 2.63 (m, 2H), 1.9 (s, 1H), 1.67 – 1.44 (m, 7H).	Rt = 0.67 [M+H] ⁺ 410.1	13
<u>Ei.</u> <u>108</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1r.3r)-3-hidroxi ciclobutil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.24 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.0 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 3.58 (sept, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 4H), 1.28 (d, 6H).	Rt = 0.89 [M+H] ⁺ 395.0	1
<u>Ei.</u> <u>109</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((1s.3s)-3-hidroxiciclobutil)aceta mida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.16 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.63 – 3.53 (m, 1H), 2.46 (m, 2H superpuesto con señal de DMSO), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.29 (d, 6H).	Rt = 0.89 [M+H] ⁺ 395.1	1

<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ej.</u> <u>110</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(2-(1-hidroxiciclopropil)etil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) señales amplias δ 7.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.65 – 3.52 (m, 1H), 3.26 (m, 2H, superpuesto con señal de agua), 1.64 – 1.50 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 0.59 – 0.45 (m, 2H), 0.40 – 0.25 (m, 2H).	Rt = 0.98 [M+H] ⁺ 409.1	1
<u>Ej.</u> <u>111</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.66 (t, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.58 (sept, 1H), 3.41 (d, 2H), 1.28 (d, 6H), 0.73 – 0.64 (m, 2H), 0.58 – 0.48 (m, 2H).	Rt = 0.91 [M+H] ⁺ 395.1	1
<u>Ej.</u> <u>112</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(6-(difluorometil)pirimidin-4-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.16 (br s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.51 (t, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.40 (sept, 1H), 1.45 (d, 6H).	Rt = 1.14 [M+H] ⁺ 453.0	1

<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ej.</u> <u>113</u>		Metil 3-(2-(2-cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr- olo[1.2- d][1.2.4]triazin- 7(8H)-il) acetamido)biciclo[1.1 .1]pentan-1- carboxilato	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.64 – 3.53 (m, 1H) superpuesto con 3.60 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.29 (d, 6H).	Rt = 1.08 [M+H] ⁺ 449.1	1
<u>Ej.</u> <u>114</u>		2-(2-Cloro-5- isopropil-8- oxotieno[2'.3':4.5]pirr- olo[1.2- d][1.2.4]triazin- 7(8H)-il)-N- ((1S.3R.5S)-3- hidroxiadamantan-1- il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 7.80 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.49 – 4.46 (m, 3H), 3.59 (sept, 1H), 2.12 (b s, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 6H), 1.55 – 1.47 (m, 4H), 1.46 – 1.39 (m, 2H), 1.28 (d, 6H).	Rt = 1.07; [M+H] ⁺ 475.1	1
<u>Ej.</u> <u>115</u>		N-(3-Aminobiciclo [1.1.1]pentan-1-il)- 2-(2-cloro-5- isopropil-8- oxotieno[2'.3':4.5]pirr- olo[1.2- d][1.2.4]triazin- 7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) sal de HCl δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 8.74 (br s, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.28 (d, 6H).	Rt = 0.76; [M+H] ⁺ 406.1	1

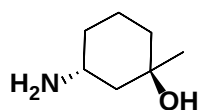
<u>Ei.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ei.</u> <u>116</u>		2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(3-(metilsulfonamido)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.29 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.33 (dt, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).	Rt = 0.97; [M+H] ⁺ 508.1	13
<u>Ei.</u> <u>117</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1.3.4-thiadiazol-2-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.40 (sept, 1H), 1.44 (d, 6H). NH no observado.	Rt = 0.99; [M+H] ⁺ 409.1	1
<u>Ei.</u> <u>118</u>		Ácido (1r.4r)-4-(2-(5-Isopropil-2-metil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexano-1-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d6) δ 12.05 (br s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.14 (sept, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.74 (m, 4H), 1.38 – 1.15 (m, 4H) superpuesto con 1.31 (d, 6H).	Rt = 0.91; [M+H] ⁺ 432.3	43

<u>Ei.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ei.</u> <u>119</u>		Ácido (1r.4r)-4-(2-(5-Isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.0 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.17 (sept, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 1H) superpuesto con señal de agua, 2.19 – 2.06 (m, 1H), 1.97 – 1.73 (m, 4H), 1.39 – 1.12 (m, 4H) superpuesto con 1.33 (d, 6H).	Rt = 0.82; [M+H] ⁺ 418.3	40
<u>Ei.</u> <u>120</u>		Ácido (1r.4r)-4-(2-(2-Fluoro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.04 (br s, 1H), 7.88 (br d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.58 – 3.49 (m, 2H) superpuesto con señal de agua, 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.96 – 1.72 (m, 4H), 1.41 – 1.15 (m, 10H).	Rt = 0.91; [M+H] ⁺ 435.3	24
<u>Ei.</u> <u>121</u>		Ácido (1r.4r)-4-(2-(2-Cloro-5-ciclopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamido)ciclohexan-1-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19 – 7.75 (m, 2H), 7.44 (br s, 1H), 4.47 (br s, 2H), 3.5 (m, 1H) superpuesto con señal de agua, 2.20 – 2.05 (m, 1H), 1.98 – 1.69 (m, 4H), 1.41 – 0.79 (m, 9H). COOH no observado.	Rt = 0.93; [M+H] ⁺ 449.2	6

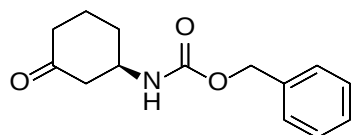
<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)	Int
<u>Ej.</u> <u>122</u>		Ácido (1r.4r)–4–(2– (2–Cloro–5–(2– hidroxipropan–2-il)– 8– oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2– d][1.2.4]triazin– 7(8H)–il) acetamido)ciclohexa n–1–carboxílico	(400 MHz, DMSO–d ₆) δ 8.05 – 7.85 (m, 2H), 7.53 (br s, 1H), 6.08 (br s, 1H), 4.51 (br s, 2H), 3.18 (m, 1H, superpuesto con señal de agua), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.99 – 1.71 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 1.43 – 1.10 (m, 4H). COOH no observado.	Rt = 0.89; [M+H] ⁺ 467.2	13
<u>Ej.</u> <u>123</u>		Ácido 3–(2–(2– Cloro–5–isopropil–8– oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2– d][1.2.4]triazin– 7(8H)– il)acetamido)biciclo[1. 1.1]pentan–1– carboxílico	(400 MHz, DMSO–d ₆) δ (ppm): 12.42 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.59 (sept, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.29 (d, 6H)	Rt = 0.94; [M+H] ⁺ 435.2	1

Síntesis de bloques de construcción de amina para los ejemplos anteriores:

(1R,3R)–3–Amino–1–metilciclohexan–1–ol, Int 50



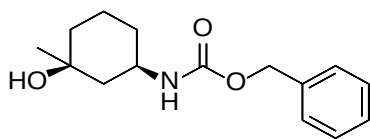
5 (1) Bencil (R)–(3–oxociclohexil)carbamato, Int 51



Se disolvió cloruro de oxalilo (0.386 mL, 4.41 mmol) en DCM (15 mL) y se enfrió a –78 °C. Se añadió gota a gota una solución de DMSO (0.626 mL, 8.82 mmol) en DCM (2 mL) a –78 °C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Luego, se añadió gota a gota bencil ((1R, 3S)–3–hidroxiciclohexil)carbamato

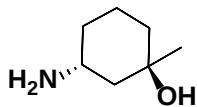
(1 g, 4.01 mmol) en DCM (10 mL). La agitación continuó durante 15 minutos, seguido de la adición de trietilamina (2.80 mL, 20.06 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C , luego a TA durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó 3 veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar un aceite incoloro. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 70%) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.45 – 7.32 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.46 – 2.23 (m, 3H), 2.19 – 1.94 (m, 2H), 1.83 – 1.63 (m, 2H). LC–MS: $R_t = 0.85$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.3

10 (2) Bencil ((1R,3S)–3–hidroxi–3–metilciclohexil)carbamato, Int 52

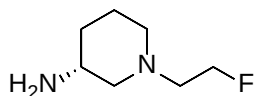
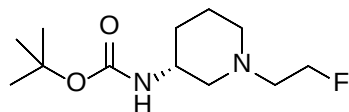


Una solución de Int 51 (790 mg, 3.19 mmol) en THF (20 mL) se enfrió a -78°C . Luego, se añadió gota a gota a esta temperatura una solución de complejo $\text{CH}_3\text{Li}–\text{LiBr}$ (2.2 M en Et_2O , 4.36 mL, 9.58 mmol). La agitación continuó durante 3.5 horas antes de que la mezcla de reacción se enfriara con NH_4Cl al 10% y se dejara alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de 0% a 60%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 7.47 – 7.23 (m, 5H), 7.04 (d, 1H), 5.05 – 4.93 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.69 – 3.57 (m, 1H), 1.79 – 1.53 (m, 3H), 1.49 – 1.41 (m, 2H), 1.15 – 1.05 (m, 5H), 1.05 – 0.91 (m, 1H). LC–MS: $R_t = 0.90$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264.3

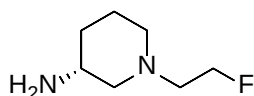
(3) (1R,3R)–3–Amino–1–metilciclohexan–1–ol, Int 50



A una solución de Int 52 (550 mg, 2.089 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió HCl (1.25M en MeOH, 1.671 mL, 2.089 mmol). El matraz se purgó con argón, luego se añadió Pd/C (222 mg, 2.089 mmol) y la suspensión se hidrogenó a presión atmosférica durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Hyflo, se lavó con más MeOH y se evaporó para dar el compuesto del título como sal de clorhidrato. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 3.85 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 1.83 – 1.37 (m, 5H), 1.17 – 0.86 (m, 6H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 130.2

(R)-1-(2-Fluoroetil)piperidin-3-amina, Int 53(1) ter-butyl (R)-1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)carbamato, Int 54

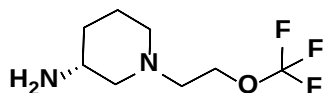
- 5 Una suspensión de (R)-ter-butyl piperidin-3-ilcarbamato (500 mg, 2.497 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (0.200 mL, 2.497 mmol), TBAB (161 mg, 0.499 mmol) y K₂CO₃ (1725 mg, 12.48 mmol) en acetona (20 mL) se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se extrajo con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc
- 10 (de 0% a 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 6.65 (d, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.44 (t, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 2H), 1.44 – 1.36 (m, 10H), 1.19 – 1.07 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0.47 min; MS m/z [M+H]⁺ 247.3

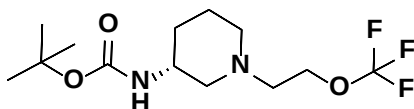
(2) (R)-1-(2-Fluoroetil)piperidin-3-amina, Int 53

Una solución de Int 54 (152 mg, 0.617 mmol) en DCM (5 mL) se trató con HCl (4M en dioxano, 1.543 mL, 6.17 mmol) y se agitó a TA durante 5 horas.

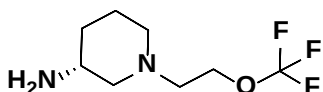
La mezcla de reacción se evaporó para dar el compuesto del título como sal de clorhidrato en bruto.

- 20 MS m/z [M + H]⁺ + 147.1.

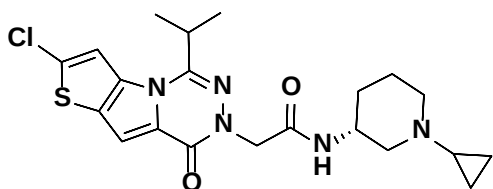
(R)-1-(2-(Trifluorometoxi)etil)piperidin-3-amina, Int 55

(1) ter-butil (R)-(1-(2-(trifluorometoxi)etil)piperidin-3-il)carbamato, Int 56

Una suspensión de 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano (347 mg, 1.798 mmol) en EtOAc (1.5 mL) y agua (1.5 mL) que contenía NaHCO₃ (629 mg, 7.49 mmol) se calentó a 50 °C. Se añadió gota a gota una
 5 solución de (R)-ter-butil piperidin-3-ilcarbamato (300 mg, 1.498 mmol) en EtOAc (7 mL) durante un período de 30 minutos. La suspensión se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano y EtOAc (de
 10 0% a 50%) para dar los compuestos del título como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 6.66 (d, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 2H), 2.82 – 2.57 (m, 4H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.19 – 1.04 (m, 1H). Piperidina-CH protón no observado.

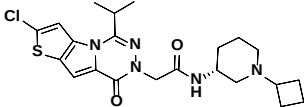
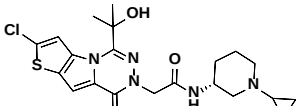
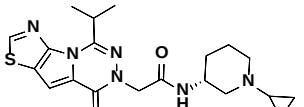
15 (2) (R)-1-(2-(Trifluorometoxi)etil)piperidin-3-amina, Int 55

Una solución de Int 56 (131 mg, 0.419 mmol) en DCM (5 mL) se trató con HCl (4 M en dioxano, 1.049 mL, 4.19 mmol) y se agitó a TA durante 4 días. La suspensión se evaporó para proporcionar el compuesto del título como sal de clorhidrato. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆ plus D₂O) señales no
 20 resueltas amplias δ (ppm) 4.42 (s, 2H), 3.69 – 3.32 (m, 5H), 3.12 – 2.83 (m, 2H), 2.13 – 1.85 (m, 2H), 1.86 – 1.42 (m, 2H). MS m/z [M+H]⁺ 213.1

Ejemplo 12425 (R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida

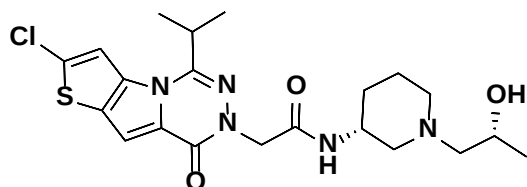
A una solución de Ej. 10 (55 mg, 0.135 mmol) en MeOH (2.5 mL) se le añadió AcOH (6 μ L, 0.105 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (149 μ L, 0.742 mmol) seguido de NaCNBH₃ (33.9 mg, 0.539 mmol). La solución se agitó a 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de NaHCO₃ al 10%. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía RP preparativa para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA. La base libre se obtuvo dividiendo entre Na₂CO₃ al 10% y DCM. La capa orgánica se secó y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.70 – 3.52 (m, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.70 – 1.52 (m, 3H), 1.47 – 1.32 (m, 1H), 1.29 (d, 6H), 1.26 – 1.17 (m, 1H), 0.44 – 0.32 (m, 2H), 0.29 – 0.19 (m, 2H). LC-MS: Rt = 0.8 min; MS m/z [M+H]⁺ 448.2

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al procedimiento de aminación reductora anterior usando los derivados de piperidina descritos anteriormente (Ejemplo 10, Ejemplo 79 o Ejemplo 88) y las cetonas apropiadas:

<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)
<u>Ej.</u> <u>125</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 7.36 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.77 – 4.57 (m, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.36 – 3.23 (m, 1H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.40 – 1.99 (m, 3H), 1.91 – 1.74 (m, 3H), 1.62 – 1.31 (m, 14H).	Rt = 0.83 [M+H] ⁺ 462.2
<u>Ej.</u> <u>126</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxipropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.19 – 3.14 (m, 1H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.45 – 1.32 (m, 1H), 1.28 – 1.15 (m, 1H), 0.42 – 0.34 (m, 2H), 0.30 – 0.20 (m, 2H).	Rt = 0.74 [M+H] ⁺ 464.1
<u>Ej.</u> <u>127</u>		(R)-N-(1-Ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(5-isopropil-8-oxotiazolo[5'.4':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) señales no resueltas amplias δ (ppm) 9.31 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.26 – 4.10 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.92 – 2.77 (m, 1H), 2.77 – 2.62 (m, 1H), 2.25 – 1.96 (m, 2H), 1.78 – 1.51 (m, 3H), 1.46 – 1.13 (m, 8H), 0.47 – 0.14 (m, 4H).	Rt = 0.66 [M+H] ⁺ 415.2

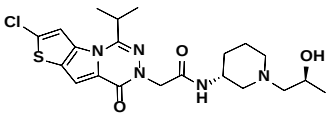
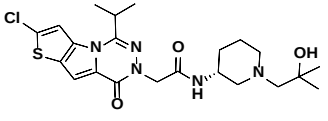
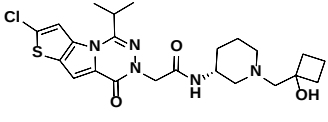
Ejemplo 128

2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((R)-1-((R)-2-hidroxipropil)piperidin-3-il)acetamida



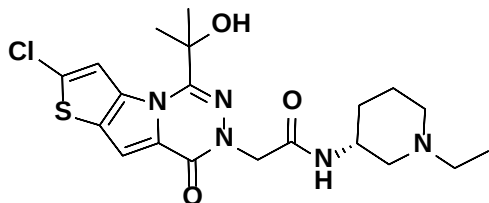
- 5 Una solución del Ejemplo 10 (50 mg, 0.123 mmol) y (R)-2-metiloxirano (0.058 mL, 0.981 mmol) en una mezcla de DCM (2 mL) y MeOH (2 mL) se agitó a 55 °C sobre el fin de semana. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.88 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.60 – 4.48 (m, 2H), 4.26 (d, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 2H), 3.6 (sept, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.24 – 1.94 (m, 4H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 1.29 (d, 6H), 1.26 – 1.19 (m, 1H), 0.98 (d, 3H). LC-MS: Rt = 0.76 min; MS m/z [M+H]⁺ 466.2
- 10

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 128 usando el derivado de piperidina descrito anteriormente (Ejemplo 10) y los oxiranos apropiados:

<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)
<u>Ej.</u> <u>129</u>		2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-((R)-1-((S)-2-hidroxipropil)piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7.88 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.60 – 4.48 (m, 2H), 4.26 (d, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 2H), 3.6 (sept, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.24 – 1.94 (m, 4H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 1.29 (d, 6H), 1.26 – 1.19 (m, 1H), 0.98 (d, 3H).	Rt = 0.76 [M+H] ⁺ 466.2
<u>Ej.</u> <u>130</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 7.49 (s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.41 (sept, 1H), 2.77 – 2.51 (m, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.76 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 1.46 (d, 3H), 1.44 (d, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).	Rt = 0.79 [M+H] ⁺ 480.2
<u>Ej.</u> <u>131</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirr olo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-((1-hidroxiciclo butil)metil)piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 7.50 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 2H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.41 (sept, 1H), 2.65 – 2.41 (m, 5H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.13 – 1.90 (m, 4H), 1.83 – 1.49 (m, 7H), 1.45 (d, 6H).	Rt = 0.81 [M+H] ⁺ 492.2

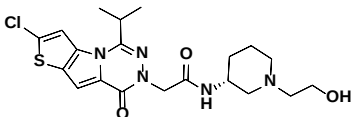
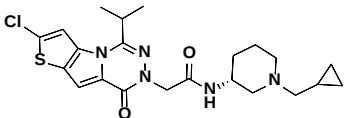
Ejemplo 132

(R)-2-(2-Cloro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-8-oxotieno[2'.3':4.5]pirrolo[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-etilpiperidin-3-il)acetamida



- 5 Una mezcla del Ejemplo 79 (35 mg, 0.083 mmol), Na₂CO₃ (26.3 mg, 0.248 mmol) y bromoetano (8.01 μL, 0.107 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. Se añadió más bromoetano (20 μL) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 6 horas. Se repartió entre EtOAc y solución de NaHCO₃ al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM y MeOH (de 0% a 25%) para
- 10 proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) broad, unresolved signals δ (ppm) 8.02 – 7.85 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.64 – 4.40 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.81 – 2.58 (m, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 2.01 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.39 (m, 8H), 1.31 – 1.17 (m, 2H), 1.03 – 0.89 (m, 3H). LC-MS: Rt = 0.72 min; MS m/z [M+H]⁺ 452.3

- Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 132
- 15 usando el derivado de piperidina descrito anteriormente (Ejemplo 10) y los bromuros de alquilo apropiados:

<u>Ej.</u> <u>N.º</u>	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (min; m/z)
<u>Ej.</u> <u>133</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]p[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(2-hidroxietyl)piperidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.88 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.59 – 4.50 (m, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.59 (sept, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 2.76 – 2.69 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 1H), 1.29 (d, 6H), 1.25 – 1.15 (m, 1H).	Rt = 0.74 [M+H] ⁺ 452.1
<u>Ej.</u> <u>134</u>		(R)-2-(2-Cloro-5-isopropil-8-oxotieno[2'.3':4.5]p[1.2-d][1.2.4]triazin-7(8H)-il)-N-(1-(ciclopropilmetil)pi peridin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.87 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.60 – 4.48 (m, 2H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.59 (sept, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 1H), 1.28 (d, 6H), 1.26 – 1.14 (m, 1H), 0.84 – 0.71 (m, 1H), 0.47 – 0.38 (m, 2H), 0.09 – 0.0 (m, 2H).	Rt = 0.83 [M+H] ⁺ 462.2

ENSAYOS BIOLÓGICOS Y DATOS

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede evaluarse mediante los siguientes métodos in vitro. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, exhibe propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades susceptibles de inhibir la actividad de NLRP3, por ejemplo, como se indica en las pruebas que se proporcionan en las siguientes secciones y, por lo tanto, están indicadas para la terapia relacionada con la actividad del inflamasoma NLRP3.

Ensayo de secreción de IL-1 β :

Las células monocíticas THP-1 (ATCC: TIB-202) se mantuvieron de acuerdo con las instrucciones de los proveedores en medios RPMI (RPMI/Hepes + suero bovino fetal al 10% + piruvato de sodio + beta-mercaptoetanol 0.05 mM (1000x stock) + estreptococo). Las células se diferenciaron a granel con 0.5 μ M de 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA; Sigma # P8139) durante 3 horas, se intercambió el medio y las células se sembraron en placas a 50.000 células por pocillo en placas de cultivo celular de fondo plano de 384 pocillos. (Greiner, # 781986), y permitió diferenciar durante la noche. El compuesto en una serie de dilución en serie 1:3.16 en DMSO se añadió 1:100 a las células y se incubó durante 1 hora. El inflammasoma NLRP3 se activó con la adición de Nigericina 15 μ M (concentración final) (Enzo Life Sciences, # BML-CA421-0005), y las células se incubaron durante 3 horas. Se eliminaron 10 μ L de sobrenadante y se monitorizaron los niveles de IL-1 β utilizando un ensayo HTRF (CisBio, # 62IL1PEC) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La viabilidad y la piroptosis se monitorearon con la adición del reactivo de viabilidad celular PrestoBlue (Life Technologies, # A13261) directamente a la placa de cultivo celular.

Ensayo de secreción de TNF- α :

Las células monocíticas THP-1 se mantuvieron de acuerdo con las instrucciones de los proveedores en medios RPMI como se describió anteriormente. Las células indiferenciadas se colocaron en placas a 50.000 células por pocillo en placas de cultivo celular de fondo plano de 384 pocillos (Greiner, # 781986), y se dejaron reposar durante la noche. Los compuestos experimentales se prepararon y se agregaron como se describe anteriormente. La secreción de TNF- α se desencadenó mediante la adición de 1 μ g/ml de LPS (Sigma, # L4391) o 100 ng/ml de Pam3CSK4 (Invivogen, # tlr-pms) dependiendo del experimento, y las células se incubaron durante 3 horas. Se eliminaron 10 μ L de sobrenadante y se monitorizaron los niveles de TNF- α utilizando un ensayo HTRF (CisBio, # 62TNFPEC) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La viabilidad se controló como se describió anteriormente.

Interpretación de datos:

Los valores de IC₅₀ se calcularon a partir del gráfico del porcentaje de inhibición frente a la concentración de inhibidor mediante un ajuste logístico de acuerdo con:

$$y = A2 + (A1 - A2) / (1 + (x / IC_{50})^p)$$

donde y es el % de inhibición a la concentración del inhibidor, x. A1 es el valor de inhibición más bajo, es decir, 0%, y A2 el valor de inhibición máximo, es decir, 100%. El exponente, p, es el coeficiente de Hill. El ajuste de la curva se realizó con un paquete de software desarrollado internamente.

La secreción de IL-1 β dependiente de NLRP3 se estimuló en células THP-1 diferenciadas por PMA mediante la adición de nigericina, y las citoquinas se midieron en el suero después de 3 horas. Como se discutió anteriormente, la activación del inflammasoma NLRP3 requiere un paso de cebado dependiente de NF- κ B y la adición de un activador NLRP3. Para asegurarse de que los inhibidores no interfirieran con la etapa de cebado, la secreción de TNF- α dependiente de NF- κ B estimulada por Pam3CSK4 se monitorizó como una pantalla secundaria. Los datos para el efecto inhibitor (IC₅₀) de los compuestos de la invención para ambos ensayos se dan en la tabla a continuación.

Ej. N.º	IL-1 β IC ₅₀ [μ M]	TNF- α IC ₅₀ [μ M]
1	0.0202	>100
2	0.0442	>100
3	0.2276	>100
4	0.2199	>100
5	0.0629	>100
6	0.0065	>100
7	0.2541	>100
8	0.0874	>100
9	0.0079	>100
10	0.0562	>100
11	0.0625	
12	0.0237	
13	0.0940	
14	0.0906	
15	0.0054	
16	0.0573	
17	0.0250	>100
18	1.1295	>100
19	0.0486	>100
20	0.0598	>100
21	0.0325	>100
22	0.4081	
23	0.4523	
24	0.0395	>100

Ej. N.º	IL-1 β IC ₅₀ [μ M]	TNF- α IC ₅₀ [μ M]
68	0.0452	>100
69	0.0588	>100
70	0.0349	>100
71	0.0159	
72	0.0004	>100
73	0.0145	
74	0.0044	
75	0.0374	>100
76	0.0451	>100
77	0.0140	>100
78	0.0714	
79	0.2436	>100
80	0.0607	
81	0.0039	>100
82	0.0422	>100
83	0.0162	>100
84	0.0129	
85	0.1302	
86	0.0412	
87	0.0010	
88	0.0275	>100
89	0.0248	>100
90	0.0608	>100
91	0.0019	>100

25	0.0785	>100
26	0.0464	>100
27	0.0180	>100
28	0.0133	>100
29	0.0357	>100
30	0.0525	>100
31	0.0905	>100
32	0.0076	>100
33	0.1077	>100
34	0.0803	>100
35	0.0481	40
36	0.1091	>100
37	0.1014	>100
38	0.0880	>100
39	0.5403	>100
40	0.0563	>100
41	1.1719	>100
42	1.1015	>100
43	2.0474	>100
44	0.1119	>100
45	0.2441	>100
46	0.0508	>100
47	0.0091	>100
48	0.0471	>100
49	0.0264	>100
50	0.1082	>100
51	0.1384	>100
52	0.6604	>100
53	0.0342	>100
54	0.5620	>100
55	0.8430	>100
56	>0.33*	>100
57	0.0615	

92	0.0652	
93	0.0008	
94	0.0649	
95	0.2461	
96	1.0450	>33
97	0.0183	
98	0.2706	
99	0.5374	>100
100	0.1819	>100
101	0.3812	
102	0.8860	
103	0.1905	>100
104	0.2545	
105	0.8382	
106	2.1799	
107	4.3994	
108	0.1010	
109	0.2210	
110	0.1150	
111	0.1110	>100
112	0.2530	
113	0.0058	>100
114	0.298	>11
115	0.172	>100
116	0.4*	
117	6.0*	
118	0.0788	
119	0.0405	
120	0.0172	
121	0.0441	
122	0.2670	
123	2.080	
124	0.0009	>100

58	0.176	>100
59	0.201	>100
60	0.0152	>100
61	0.0594	
62	0.0761	>100
63	0.0017	
64	0.0034	>100
65	0.0062	
66	0.0078	
67	0.2124	

* lectura de piroptosis

125	0.0003	>33
126	0.0006	
127	0.0042	>100
128	0.0045	>100
129	0.0031	>100
130	0.0204	>100
131	0.0179	>33
132	0.0008	
133	0.0205	>100
134	0.0007	>100