

COMPUESTOS DE SULFONILUREA COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE INTERLEUCINA 1

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[1] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/701,358, presentada el 20 de julio de 2018, cuya divulgación se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

[2] La presente divulgación se refiere a compuestos de sulfonilurea novedosos y compuestos relacionados útiles en el tratamiento un trastorno sensible a la modulación de citocinas tales como IL-1 β e IL-18, modulación de NLRP3 o inhibición de la activación de NLRP3 o componentes relacionados del proceso inflamatorio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[3] El inflamasoma de proteína 3 que contiene un dominio de pirina (NLRP3) de la familia de receptores tipo NOD (NLR) es un componente del proceso inflamatorio, y su activación anormal es patógena en trastornos heredados tales como síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS) y enfermedades complejas tales como esclerosis múltiple, diabetes de tipo 2, enfermedad de Alzheimer y aterosclerosis.

[4] NLRP3 es una proteína receptora intracelular que percibe determinados signos inflamatorios. Después de la activación, NLRP3 se une a la proteína tipo punto asociada a la apoptosis que contiene un dominio de activación y reclutamiento de caspasa (ASC). El complejo NLRP3 - ASC luego se polimeriza para formar un agregado grande conocido como punto de ASC. A su vez, NLRP3-ASC polimerizado interactúa con la caspasa 1 de cisteína proteasa para formar un complejo denominado inflamasoma. Esto da como resultado la activación de caspasa 1, que escinde las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18 en sus formas activas y media un tipo de muerte celular inflamatoria denominada piroptosis. El punto de ASC también puede reclutar y activar caspasa 8, que puede procesar pro-IL-1 β y pro-IL-18 y desencadenar la muerte celular apoptótica.

[5] La caspasa 1 escinde pro-IL-1 β y pro-IL-18 en sus formas activas, que se secretan de la célula. La caspasa 1 activa también escinde gasdermina D para desencadenar la piroptosis. A través de su control de la vía de muerte celular piroptótica, caspasa 1 también media la liberación de moléculas de alarma, tales como IL-33 y la proteína caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1). La caspasa 1

también escinde IL-1R2 intracelular, lo que produce su degradación y permite la liberación de IL-1 α . En células humanas, la caspasa 1 también puede controlar el procesamiento y la secreción de IL-37. Varios otros sustratos de caspasa 1, tales como componentes de la vía de glicólisis y el citoesqueleto, pueden contribuir a la inflamación dependiente de caspasa 1.

[6] Los puntos de ASC dependientes de NLRP3 se liberan en el entorno extracelular, donde pueden activar caspasa 1, inducir el procesamiento de sustratos de caspasa 1 y propagar la inflamación.

[7] Las citocinas activas derivadas de la activación de inflamasoma NLRP3 son conductores importantes de la inflamación e interactúan con otras vías de citocina para moldear la respuesta inmunitaria a la infección y lesión. Por ejemplo, la señalización de IL-1 β induce la secreción de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF. IL-1 β e IL-18 actúan en sinergia con IL-23 para inducir la producción de IL-17 mediante células Th17 CD4 de memoria y mediante linfocitos T $\gamma\delta$ en ausencia de acoplamiento al receptor de linfocitos T. IL-18 e IL-12 también actúan en sinergia para inducir la producción de IFN- γ a partir de linfocitos T de memoria y células NK que conducen una respuesta de Th1.

[8] Otros receptores de reconocimiento de patrones (PRR) intracelulares también son capaces de formar inflamasomas. Estos incluyen otros miembros de la familia de NLR, tales como NLRP1 y NLRC4, así como PRR no NLR, tales como los sensores de ADN bicatenario (dsADN) ausente en melanoma 2 (AIM2) y la proteína 16 inducible por interferón gamma (IFI16). El procesamiento de IL-1 β dependiente de NLRP3 también se puede activar mediante una vía indirecta y no canónica posterior a caspasa 11.

[9] La enfermedad heredada CAPS, el síndrome de Muckle-Wells (MWS), el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal son causados por mutaciones de ganancia de función en NLRP3, por lo que definen NLRP3 como un componente crítico del proceso inflamatorio. NLRP3 también se vio implicada en la patogenia de varias enfermedades complejas, que incluyen principalmente trastornos metabólicos tales como diabetes de tipo 2, aterosclerosis, obesidad y gota.

[10] Está surgiendo una función para NLRP3 en enfermedades del sistema nervioso central, y también se demostró que las enfermedades pulmonares se ven influenciadas por la NLRP3. Asimismo, NLRP3 cumple una función en el desarrollo de enfermedad hepática, enfermedad renal y envejecimiento. Muchas de estas asociaciones se definieron usando ratones con activación de NLRP3 constitutiva, pero

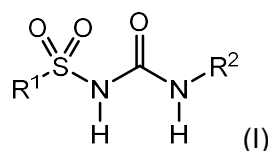
también hubo descubrimientos con respecto a la activación específica de NLRP3 en estas enfermedades. En la diabetes de tipo 2, la sedimentación del polipéptido amiloide de los islotes en el páncreas activa la señalización de NLRP3 e IL-1 β , lo que produce muerte celular e inflamación.

[11] Existe la necesidad de proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticas con propiedades farmacológicas y/o fisiológicas y/o fisicoquímicas y/o aquellos que proporcionan una alternativa útil a compuestos y composiciones farmacéuticas conocidos.

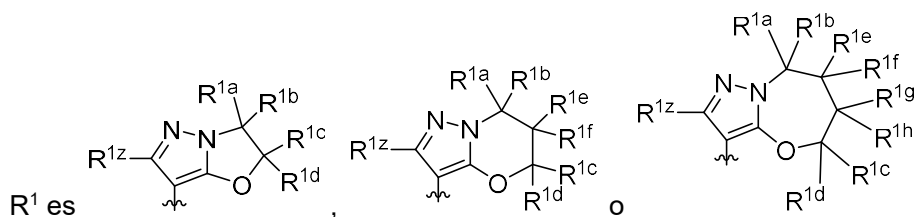
SÍNTESIS

[12] La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas que pueden ser útiles para inhibir un inflamasoma, tal como el inflamasoma NLRP3. Los compuestos y composiciones farmacéuticas también son útiles para modular interleucinas. Los compuestos divulgados tienen pesos moleculares, propiedades fisicoquímicas y lipofilia convenientes, que son características que ayudan a lograr eficacia terapéutica y disminuir riesgos no intencionados.

[13] La presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I),



o una sal, solvato, isómero, profármaco o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:



R^{1z} es H, D, halógeno, -CN, -NO₂, -SR^{7a}, -OR^{7a}, -C(O)R^{7b}, -P(O)R^{7b}R^{8b}, -S(O)₂R^{7b}, -S(O)R^{7b}, -NR^{7a}R^{8a}, -NR^{7a}C(O)R^{8a}, -NR^{7a}C(O)OR^{8a}, -NR^{7a}C(O)NR^{8a}, -NR^{7a}S(O)₂R^{8a}, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C₁-C₆alquilo, -OR^{7a}, -C(O)R^{7b}, -P(O)R^{7b}R^{8b}, -S(O)₂R^{7b}, -S(O)R^{7b}, -NR^{7a}R^{8a}, -NR^{7a}C(O)R^{8a}, -NR^{7a}C(O)OR^{8a}, -NR^{7a}C(O)NR^{8a}, -NR^{7a}S(O)₂R^{8a}, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g} y R^{1h} se selecciona independientemente de H, D, halógeno, -CN, -NO₂, -SR^{11a}, -OR^{11a}, -C(O)R^{11b}, -P(O)R^{11b}R^{12b}, -S(O)₂R^{11b}, -S(O)R^{11b}, -NR^{11a}R^{12a}, -NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, -NR^{11a}S(O)₂R^{12a}, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alqueno, C₄-C₈cicloalqueno, C₂-C₆alquino, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alqueno, C₄-C₈cicloalqueno, C₂-C₆alquino, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C₁-C₆alquilo, -OR^{11a}, -C(O)R^{11b}, -P(O)R^{11b}R^{12b}, -S(O)₂R^{11b}, -S(O)R^{11b}, -NR^{11a}R^{12a}, -NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, -NR^{11a}S(O)₂R^{12a}, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; o

dos de los siguientes grupos, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g} y R^{1h}, cuando están presentes, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un C₃-C₁₀cicloalquilo o un heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C₃-C₁₀cicloalquilo y heterociclilo de 3-7 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C₁-C₆alquilo, -OR^{13a}, -C(O)R^{13b}, -P(O)R^{13b}R^{14b}, -S(O)₂R^{13b}, -S(O)R^{13b}, -NR^{13a}R^{14a}, -NR^{13a}C(O)R^{14a}, -NR^{13a}C(O)OR^{14a}, -NR^{13a}C(O)NR^{14a} y -NR^{13a}S(O)₂R^{14a}; o

dos grupos geminales R^{1a} y R^{1b}; R^{1c} y R^{1d}; R^{1e} y R^{1f}; o R^{1g} y R^{1h}, cuando están presentes, pueden formar un grupo oxo;

R² se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₆alquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares o -NR^{2g}R^{2h}; en donde el C₁-C₆alquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes, u opcionalmente dos de los sustituyentes, cuando están presentes, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo;

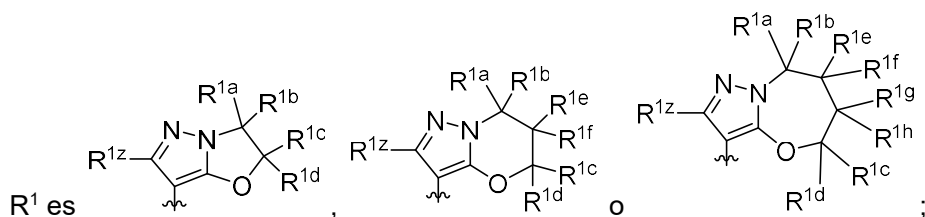
cada R^{2g} y R^{2h} es independientemente H, D, C₁-C₆alquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el C₁-C₆alquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6

miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆alquenilo, oxo, -OR^{21a}, -C(O)R^{21b}, -P(O)R^{21b}R^{22b}, -S(O)₂R^{21b}, -S(O)R^{21b}, -NR^{21a}R^{22a}, -NR^{21a}C(O)R^{22a}, -NR^{21a}C(O)OR^{22a}, -NR^{21a}C(O)NR^{22a}, -NR^{21a}S(O)₂R^{22a}, -(CH₂)₁₋₄C₃-C₁₀cicloalquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

R^{7a}, R^{8a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a}, R^{21a} y R^{22a} son independientemente, en cada caso, H, D, C₁-C₈alquilo, C₂-C₈alquenilo, C₂-C₈alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el C₁-C₈alquilo, C₂-C₈alquenilo, C₂-C₈alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C₁-C₆alquilo, -OH, -O-C₁-C₆alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆alquilo), -N(C₁-C₆alquilo)₂, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; y

R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b}, R^{21b} y R^{22b} son independientemente, en cada caso, H, D, -OH, -O(C₁-C₆alquilo), -NH₂, -NH(C₁-C₆alquilo), -N(C₁-C₆alquilo)₂, -NHS(O)₂CH₃, C₁-C₈alquilo, C₂-C₈alquenilo, C₂-C₈alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el C₁-C₈alquilo, C₂-C₈alquenilo, C₂-C₈alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C₁-C₆alquilo, -OH, -O-C₁-C₆alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆alquilo), -N(C₁-C₆alquilo)₂, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros.

[14] En un aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), y sales, solvatos, isómeros, profármacos y tautómeros de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:



R^{1z} es H, D, halógeno, -CN, -NO₂, -SR^{7a}, -OR^{7a}, -C(O)R^{7b}, -P(O)R^{7b}R^{8b}, -S(O)₂R^{7b}, -S(O)R^{7b}, -NR^{7a}R^{8a}, -NR^{7a}C(O)R^{8a}, -NR^{7a}C(O)OR^{8a}, -NR^{7a}C(O)NR^{8a}, -NR^{7a}S(O)₂R^{8a}, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-

C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C₁-C₆alquilo, -OR^{7a}, -C(O)R^{7b}, -P(O)R^{7b}R^{8b}, -S(O)₂R^{7b}, -S(O)R^{7b}, -NR^{7a}R^{8a}, -NR^{7a}C(O)R^{8a}, -NR^{7a}C(O)OR^{8a}, -NR^{7a}C(O)NR^{8a}, -NR^{7a}S(O)₂R^{8a}, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g} y R^{1h} se selecciona independientemente de H, D, halógeno, -CN, -NO₂, -SR^{11a}, -OR^{11a}, -C(O)R^{11b}, -P(O)R^{11b}R^{12b}, -S(O)₂R^{11b}, -S(O)R^{11b}, -NR^{11a}R^{12a}, -NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, -NR^{11a}S(O)₂R^{12a}, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C₁-C₆alquilo, -OR^{11a}, -C(O)R^{11b}, -P(O)R^{11b}R^{12b}, -S(O)₂R^{11b}, -S(O)R^{11b}, -NR^{11a}R^{12a}, -NR^{11a}C(O)R^{12a}, -NR^{11a}C(O)OR^{12a}, -NR^{11a}C(O)NR^{12a}, -NR^{11a}S(O)₂R^{12a}, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; o

dos de los siguientes grupos, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g} y R^{1h}, cuando están presentes, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un C₃-C₁₀cicloalquilo o un heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C₃-C₁₀cicloalquilo y heterociclilo de 3-7 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C₁-C₆alquilo, -OR^{13a}, -C(O)R^{13b}, -P(O)R^{13b}R^{14b}, -S(O)₂R^{13b}, -S(O)R^{13b}, -NR^{13a}R^{14a}, -NR^{13a}C(O)R^{14a}, -NR^{13a}C(O)OR^{14a}, -NR^{13a}C(O)NR^{14a}, y -NR^{13a}S(O)₂R^{14a}; o

dos grupos geminales R^{1a} y R^{1b}; R^{1c} y R^{1d}; R^{1e} y R^{1f}; o R^{1g} y R^{1h}, cuando están presentes, pueden formar un grupo oxo;

R² se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₆alquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares o -NR^{2g}R^{2h}, en donde el C₁-C₆alquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₂-C₆alquenilo, oxo,

$-\text{OR}^{23a}, -\text{C}(\text{O})\text{R}^{23b}, -\text{P}(\text{O})\text{R}^{23b}\text{R}^{24b}, -\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23b}, -\text{S}(\text{O})\text{R}^{23b}, -\text{NR}^{23a}\text{R}^{24a}, -\text{NR}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{24a}, -\text{NR}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24a}, -\text{NR}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24a}, -\text{NR}^{23a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24a}, -(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}, \text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}, \text{C}_6\text{arilo}, \text{heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros};$

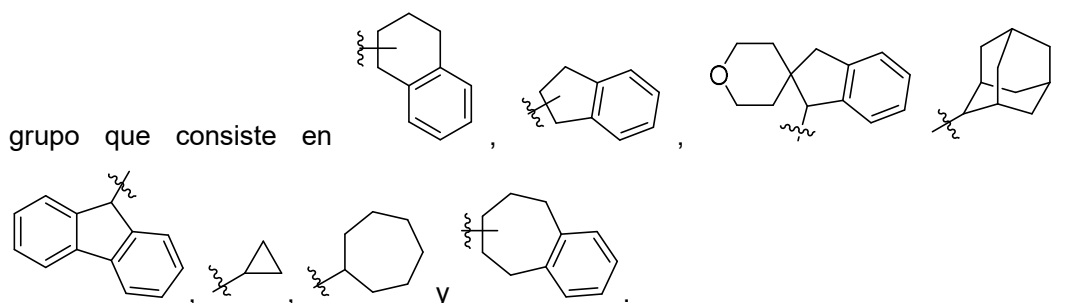
cada R^{2g} y R^{2h} es independientemente H, D, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalquilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenilo}$, oxo, $-\text{OR}^{21a}, -\text{C}(\text{O})\text{R}^{21b}, -\text{P}(\text{O})\text{R}^{21b}\text{R}^{22b}, -\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21b}, -\text{S}(\text{O})\text{R}^{21b}, -\text{NR}^{21a}\text{R}^{22a}, -\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22a}, -\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22a}, -\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22a}, -\text{NR}^{21a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22a}, -(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}, \text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}, \text{C}_6\text{arilo}, \text{heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros};$

$\text{R}^{7a}, \text{R}^{8a}, \text{R}^{11a}, \text{R}^{12a}, \text{R}^{13a}, \text{R}^{14a}, \text{R}^{21a}, \text{R}^{22a}, \text{R}^{23a}$ y R^{24a} son independientemente, en cada caso, H, D, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alquilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{alquenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{alquinilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alquilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{alquenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{alquinilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, -OH, -O- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, -NH₂, -NH($\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$), -N($\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$)₂, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; y

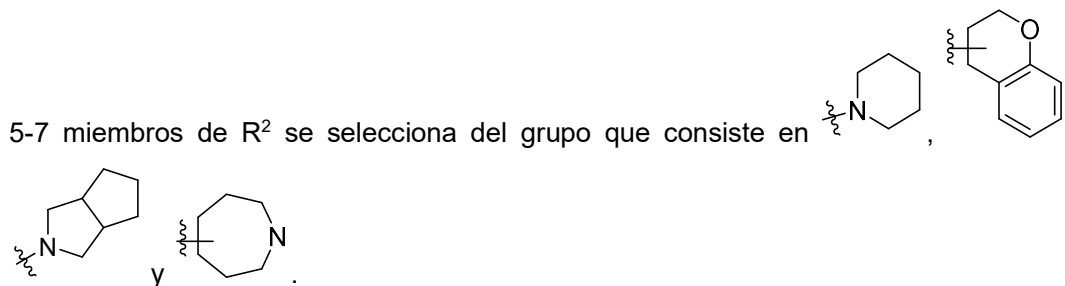
$\text{R}^{7b}, \text{R}^{8b}, \text{R}^{11b}, \text{R}^{12b}, \text{R}^{13b}, \text{R}^{14b}, \text{R}^{21b}, \text{R}^{22b}, \text{R}^{23b}$ y R^{24b} son independientemente, en cada caso, H, D, -OH, -O($\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$), -NH₂, -NH($\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$), -N($\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$)₂, -NHS(O)₂CH₃, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alquilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{alquenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{alquinilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alquilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{alquenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{alquinilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, -OH, -O- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, -NH₂, -NH($\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$), -N($\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$)₂, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros.

[15] En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), o una sal, solvato, isómero, profármaco o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 es $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, que es no sustituido o sustituido con uno o más C_6arilo . En algunas de estas formas de realización, R^2 es $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, que es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que

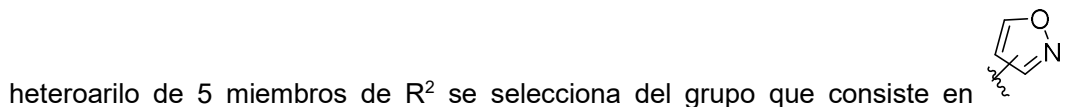
consiste en C₁-C₆alquilo y C₆arilo. En algunas de estas formas de realización, R² es C₅cicloalquilo, C₆cicloalquilo o C₇cicloalquilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₆alquilo y C₆arilo. En algunas de estas formas de realización, el C₃-C₁₀cicloalquilo de R² es ciclohexilo, cicloheptilo, 2-adamantilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo o 9-fluorenilo, cada uno de los cuales es independientemente no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₆alquilo y C₆arilo. En algunas de estas formas de realización, el C₃-C₁₀cicloalquilo de R² se selecciona del

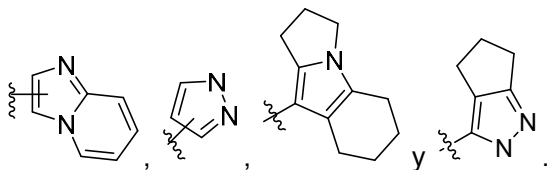


[16] En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R² es heterociclilo de 5-7 miembros, que es no sustituido o sustituido con uno o más C₁-C₆alquilo. En algunas de estas formas de realización, el heterociclilo de

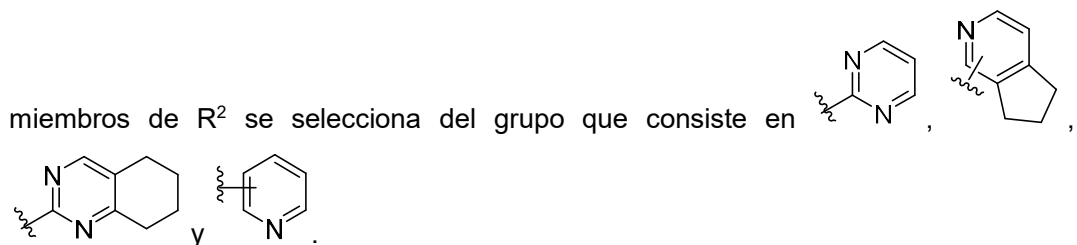


[17] En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R² es heteroarilo de 5 miembros, que es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₆alquilo, C₆arilo, oxo y -(CH₂)₁₋₄C₃-C₁₀cicloalquilo. En algunas de estas formas de realización, el heteroarilo de 5 miembros contiene 2 nitrógenos. En algunas de estas formas de realización, el





[18] En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula (I), o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 es heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares, que es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, C_6 arilo, $-OR^{23a}$, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_2 - C_6 alquenilo, $-CN$ y $-NR^{23a}R^{24a}$. En algunas de estas formas de realización, R^2 es el heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares contiene 2 nitrógenos. En algunas de estas formas de realización, el heteroarilo de 6



[19] La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente divulgación, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o cualquier variación detallada en la presente o uno o más de los Compuestos n.^{os} 1-82 en la Tabla 1, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[20] La presente divulgación proporciona métodos para tratar trastornos que incluyen la etapa de administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente divulgación, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o cualquier variación detallada en la presente o uno o más de los Compuestos n.^{os} 1-82 en la Tabla 1, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para tratar de este modo el trastorno en un sujeto que lo necesita.

[21] La presente divulgación proporciona métodos para tratar trastornos que incluyen la etapa de administrar una cantidad eficaz de una o más composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para tratar de este modo el trastorno en un sujeto que lo necesita.

[22] La presente divulgación proporciona uno o más compuestos de la presente divulgación, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o cualquier variación

detallada en la presente o uno o más de los Compuestos n.^{os} 1-82 en la Tabla 1, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o una o más composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para usar en el tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesita.

[23] La presente divulgación proporciona el uso de uno o más compuestos de la presente divulgación, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o cualquier variación detallada en la presente o uno o más de los Compuestos n.^{os} 1-82 en la Tabla 1, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesita.

[24] La presente divulgación proporciona el uso de una o más composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para el tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesita.

[25] La presente divulgación proporciona el uso de uno o más compuestos de la presente divulgación, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o cualquier variación detallada en la presente o uno o más de los Compuestos n.^{os} 1-82 en la Tabla 1, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno.

[26] La presente divulgación proporciona el uso de una o más composiciones farmacéuticas de la presente divulgación en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno.

[27] En algunas formas de realización, el trastorno es sensible a la inhibición de inflamasona.

[28] En algunas formas de realización, el trastorno es sensible a la inhibición de la activación del inflamasona NLRP3.

[29] En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno del sistema inmunitario, hígado, pulmón, piel, sistema cardiovascular, sistema renal, tubo gastrointestinal, sistema respiratorio, sistema endocrino, sistema nervioso central, o es un cáncer u otra neoplasia, o es causado por un patógeno o está asociado a este.

[30] La presente divulgación proporciona métodos para modular la actividad de una diana biológica que comprenden la etapa de exponer la diana biológica a uno o más compuestos de la presente divulgación, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o cualquier variación detallada en la presente, o uno o más de los Compuestos n.^{os} 1-82 en la Tabla 1, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y

tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[31] La presente divulgación proporciona métodos para modular la actividad de una diana biológica que comprenden la etapa de exponer la diana biológica a una o más composiciones farmacéuticas de la presente divulgación.

[32] La diana biológica se puede seleccionar de un grupo que consiste en el inflammasoma NLRP3, IL-6, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-22, IL-33 y células Th17.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

[33] Como se usan a lo largo de la presente divulgación, las siguientes expresiones, a menos que se indique lo contrario, se deben entender de acuerdo con los siguientes significados: Si falta una expresión, prevalece la expresión convencional conocida por una persona del oficio de nivel medio.

[34] Asimismo, debe notarse que se asume que cualquier carbono, así como cualquier heteroátomo, con valencias no satisfechas en el texto, los esquemas, los ejemplos y las tablas en la presente tienen la cantidad suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

[35] Como se describe en la presente, los compuestos de la presente divulgación se pueden sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes, tales como aquellos ilustrados en general en la presente, o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la presente divulgación. En general, el término “sustituido” se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno en una determinada estructura con un sustituyente especificado. En general, las combinaciones de sustituyentes previstos por la presente divulgación son aquellas que producen la formación de compuestos estables o químicamente viables.

[36] Como se usan en la presente, las expresiones “que incluye”, “que contiene” y “que comprende” se usan en sentido abierto y no limitativo.

[37] Los artículos “un” y “una”, como se usan en la presente divulgación, pueden hacer referencia a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” puede significar un elemento o más de un elemento.

[38] La expresión “y/o”, como se usa en la presente divulgación, puede significar “y” u “o”, a menos que se indique lo contrario.

[39] A fin de proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en la presente no se modifican con la expresión “alrededor de”. Debe entenderse que, ya sea que la expresión “alrededor de” se use

de manera explícita o no, cada cantidad expresada en la presente se refiere al valor real determinado, y que esta también se refiere a la aproximación a dicho valor determinado que se podría inferir de manera razonable en función de lo que es habitual en la técnica, que incluye equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor determinado. Siempre que un rendimiento se indica como porcentaje, tal rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se indica el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que se podría obtener en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se indican como porcentajes se refieren a relaciones en masa, a menos que se indique lo contrario.

[40] Un “paciente” o “sujeto” puede abarcar mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos pueden incluir, entre otros, cualquier miembro de la clase *Mammalia*: seres humanos; primates no humanos tales como chimpancés, monos, babuinos o *Macaca mulatta*, así como otros simios y especies de mono; animales de granja, tales como ganado bovino, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales de compañía, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de Indias; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, entre otros, aves, peces y similares. “Paciente” o “sujeto” puede incluir seres humanos y animales. En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano.

[41] El término “inhibidor” puede hacer referencia a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, una enzima o una hormona que bloquea o interfiere de otro modo en una actividad biológica particular.

[42] Las expresiones “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, cuando se usan con respecto a uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas, pueden hacer referencia a una cantidad suficiente del uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas para obtener el resultado biológico deseado. Este resultado puede ser reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de un trastorno, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para el uso terapéutico puede ser la cantidad de la composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos, o sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como se divulga en la presente, necesarios para proporcionar una disminución clínicamente significativa en un trastorno. Una persona del oficio de nivel medio puede determinar una “cantidad eficaz” adecuada en cualquier caso individual mediante experimentos de rutina. Por ende, la expresión “cantidad eficaz” puede hacer

referencia, en general, a la cantidad en la que la sustancia activa tiene efectos terapéuticos. En el presente caso, la sustancia activa puede ser un inhibidor del inflamasoma.

[43] Como se usa en la presente, los términos “tratar” o “tratamiento” indican una postergación del desarrollo de trastornos; prevención del desarrollo de trastornos; y/o reducción de la gravedad de tales síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen. Por ende, estos términos pueden incluir mejorar los síntomas de trastorno existentes; prevenir síntomas adicionales; mejorar o prevenir las causas subyacentes de los síntomas; inhibir el trastorno, por ejemplo, detener el desarrollo del trastorno; aliviar el trastorno; causar la regresión del trastorno; aliviar un síntoma causado por el trastorno; o detener o aliviar los síntomas del trastorno.

[44] Las expresiones “aceptable desde el punto de vista farmacéutico” o “aceptable desde el punto de vista farmacológico” pueden hacer referencia a un material que no es biológicamente o de otro modo inconveniente; el material se puede administrar a un individuo sin causar ningún efecto biológico sustancialmente inconveniente ni interactuar de manera perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en la que está contenido.

[45] El término “portador”, como se usa en la presente divulgación, puede abarcar portadores, excipientes y diluyentes, y puede significar un material, composición o vehículo, tal como un agente de relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación, implicado en tener o transportar un agente farmacéutico, tal como uno o más compuestos, o sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, de la divulgación, de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo de un sujeto. Los portadores se deben seleccionar en función de la compatibilidad y las propiedades de perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales portadores de ejemplo pueden incluir, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes, dispersiones secadas por pulverización y similares. Ver, por ejemplo, Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975.

[46] La expresión “IC₅₀”, como se usa en la presente, puede hacer referencia a concentraciones en las que una actividad, fenotipo o respuesta medible, por ejemplo, crecimiento o proliferación de células, tales como células tumorales, se inhibe en un 50 %. Los valores de IC₅₀ se pueden estimar a partir de una curva de dosis-respuesta

adecuada, por ejemplo, mediante inspección visual o usando un *software* estadístico o de ajuste de curvas adecuado. Más precisamente, los valores de IC₅₀ se pueden determinar usando análisis de regresión lineal.

[47] Los términos “administrado”, “administración” o “administrar”, como se usan en la presente divulgación, pueden hacer referencia a administrar directamente a un sujeto uno o más compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas de la divulgación.

[48] Como se usa en la presente, “alquilo” puede significar una cadena lineal o cadena saturada ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo saturado representativos incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo y similares, y grupos alquilo más largos, tales como heptilo y octilo y similares. Un grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido. Los grupos alquilo que contienen tres o más átomos de carbono pueden ser lineales o ramificados. Como se usa en la presente, “alquilo inferior” significa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

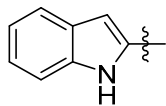
[49] Como se usa en la presente, un “alquenilo” puede incluir una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo “alquenilo” contiene al menos un enlace doble. El enlace doble de un grupo alquenilo puede ser no conjugado o conjugado con otro grupo insaturado. Los ejemplos de grupos alquenilo pueden incluir, entre otros, etilenilo, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-buten)-pentenilo y similares. Un grupo alquenilo puede ser no sustituido o sustituido. Alquenilo, como se define en la presente, también puede ser ramificado o lineal.

[50] Como se usa en la presente, “alquinilo” puede incluir una cadena de hidrocarburo insaturada ramificada o no ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo “alquinilo” contiene al menos un enlace triple. El enlace triple de un grupo alquinilo puede ser no conjugado o conjugado con otro grupo insaturado. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, entre otros, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo, 4-butil-2-hexinilo y similares. Un grupo alquinilo puede ser no sustituido o sustituido.

[51] El término “halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

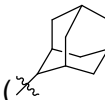
[52] El término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

[53] La expresión "átomos anulares", usada junto con expresiones relacionadas con sistemas de anillo descritos en la presente (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo), se refiere a la cantidad total de átomos de anillo presentes en el sistema. Por lo tanto, "átomos anulares" no incluye los átomos presentes en un sustituyente unido al anillo. Por ende, la cantidad de "átomos anulares" incluye todos los átomos presentes en un anillo fusionado. Por ejemplo, un

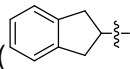


anillo de 2-indolilo, se considera un heteroarilo de 5 miembros, pero también es un heteroarilo que contiene 9 átomos anulares. En otro ejemplo, la piridina se considera un heteroarilo de 6 miembros y es un heteroarilo que contiene 6 átomos anulares.

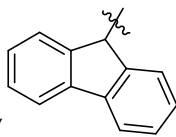
[54] "Cicloalquilo" se refiere a un único anillo totalmente de carbono saturado que tiene 3 a 20 átomos anulares de carbono (es decir, C₃-C₂₀ cicloalquilo), por ejemplo, de 3 a 15 átomos anulares, por ejemplo, de 3 a 12 átomos anulares. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo es monocíclico ("cicloalquilo monocíclico") o contiene un sistema de anillo fusionado, en puente o espiro, tal como un sistema bicíclico ("cicloalquilo bicíclico") y puede ser saturado. "Cicloalquilo" incluye sistemas de anillo en donde el anillo de cicloalquilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión es en un anillo de cicloalquilo, y, en tales casos, la cantidad de átomos de carbono indicada continúa designando la cantidad de carbonos en el anillo de cicloalquilo que contiene el punto de unión. Los ejemplos de grupos



cicloalquilo incluyen ciclohexilo, cicloheptilo, 2-adamantilo (), 2-(2,3-dihidro-1H-



indeno) () y 9-fluorenilo (



). Como se indicó anteriormente, los anillos de cicloalquilo se pueden caracterizar adicionalmente por la cantidad de átomos anulares. Por ejemplo, un anillo de ciclohexilo es un anillo de C₆cicloalquilo con 6 átomos anulares, mientras que 2-(2,3-dihidro-1H-indeno) es un anillo de C₅cicloalquilo

con 9 átomos anulares. Además, por ejemplo, 9-fluorenilo es un anillo de C₅cicloalquilo con 13 átomos anulares, y 2-adamantilo es un C₆ cicloalquilo con 10 átomos anulares.

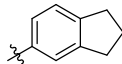
[55] En algunas formas de realización, un C₃-C₁₀cicloalquilo tiene 3-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₁₀cicloalquilo tiene 3-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₁₀cicloalquilo tiene 3-12 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₇cicloalquilo tiene 3-7 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₉cicloalquilo tiene 3-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₉cicloalquilo tiene 3-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₉cicloalquilo tiene 3-9 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₈cicloalquilo tiene 3-8 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₈cicloalquilo tiene 3-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₇cicloalquilo tiene 3-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₇cicloalquilo tiene 3-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₇cicloalquilo tiene 3-7 átomos anulares.

[56] Como se usa en la presente, el término “cicloalquenilo” puede hacer referencia a un anillo totalmente de carbono parcialmente saturado, monocíclico, fusionado o espiro policíclico, que tiene de 3 a 18 átomos de carbono por anillo y contiene al menos un enlace doble. “Cicloalquenilo” incluye sistemas de anillo en donde el anillo de cicloalquenilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión es en un anillo de cicloalquenilo, y, en tales casos, la cantidad de átomos de carbono indicada continúa designando la cantidad de carbonos en el anillo de cicloalquenilo que contiene el punto de unión. Los anillos de cicloalquenilo se pueden caracterizar adicionalmente por la cantidad de átomos anulares. Los ejemplos de cicloalquenilo incluyen 1-ciclohex-1-enilo y ciclopent-1-enilo.

[57] En algunas formas de realización, el cicloalquenilo tiene 3-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, el cicloalquenilo tiene 3-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, el cicloalquenilo tiene 3-9 átomos anulares. En algunas formas de realización, el cicloalquenilo tiene 3-7 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₁₀cicloalquenilo tiene 3-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₁₀cicloalquenilo tiene 3-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₉cicloalquenilo tiene 3-9 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₈cicloalquenilo tiene 3-8 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₈cicloalquenilo tiene 3-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₇cicloalquenilo tiene 3-14 átomos anulares. En algunas formas

de realización, un C₃-C₇cicloalquenilo tiene 3-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, un C₃-C₇cicloalquenilo tiene 3-7 átomos anulares.

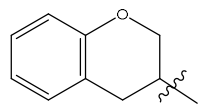
[58] El término "arilo", como se usa en la presente se refiere a un único anillo aromático completamente de carbono o un sistema de múltiples anillos condensados completamente de carbono, en donde al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en algunas formas de realización, un grupo arilo tiene 5 a 20 átomos de carbono anulares, 5 a 14 átomos de carbono anulares, o 5 a 12 átomos de carbono anulares. Arilo también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen alrededor de 9 a 20 átomos de carbono, en donde al menos un anillo es aromático y en donde los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, cicloalquilo). "Arilo" incluye sistemas de anillo en donde el anillo de arilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión es en un anillo de arilo, y, en tales casos, la cantidad de átomos de carbono indicada continúa designando la cantidad de átomos de carbono en el anillo de arilo que contiene el punto de unión. Los ejemplos de

grupos arilo incluyen fenilo y 5-(2,3-dihidro-1H-indeno): . Como se indicó anteriormente, los anillos de arilo se pueden caracterizar adicionalmente por la cantidad de átomos anulares. Por ejemplo, fenilo es un C₆ arilo con 6 átomos anulares, mientras que 5-(2,3-dihidro-1H-indeno) es un C₆ arilo con 9 átomos anulares.

[59] En algunas formas de realización, el anillo de arilo es un C₆-arilo con 6-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, el anillo de arilo es un C₆ arilo con 6-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, el anillo de arilo es un C₆ arilo con 6-12 átomos anulares.

[60] "Heterociclilo", como se usa en la presente, se refiere a un único anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado o un sistema de múltiples anillos no aromáticos que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (al menos un heteroátomo anular seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre). A menos que se especifique lo contrario, un grupo heterociclilo tiene de 5 a alrededor de 20 átomos anulares, por ejemplo, de 5 a 15 átomos anulares, por ejemplo, de 5 a 10 átomos anulares. Por ende, la expresión incluye anillos únicos saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) que tienen de alrededor de 1 a 6 átomos anulares de carbono y de alrededor de 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. La expresión también incluye anillos únicos saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 5,

6, 7, 8, 9 o 10 miembros) que tienen de alrededor de 4 a 9 átomos anulares de carbono y de alrededor de 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. "Heterociclilo" incluye sistemas de anillo en donde el anillo de heterociclilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión es en un anillo heterocíclico, y, en tales casos, la cantidad de miembros del anillo indicada continúa designando la cantidad de átomos anulares en el anillo heterocíclico que contiene el punto de unión. Los anillos heterocíclicos se pueden caracterizar adicionalmente por la cantidad de átomos anulares. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidinilo (heterociclo de 6 miembros con 6 átomos anulares), azepanilo (heterociclo de 7 miembros con 7 átomos anulares) y 3-cromanilo



(heterociclo de 6 miembros con 10 átomos anulares)

[61] En algunas formas de realización, un heterociclilo de 3-7 miembros tiene 3-7 átomos anulares. En algunas formas de realización, un heterociclilo de 3-6 miembros tiene 3-6 átomos anulares. En algunas formas de realización, un heterociclilo de 3-5 miembros tiene 3-5 átomos anulares. En algunas formas de realización, un heterociclilo de 3-5 miembros tiene 3-9 átomos anulares. En algunas formas de realización, un heterociclilo de 3-7 miembros tiene 3-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, un heterociclilo de 3-7 miembros tiene 3-12 átomos anulares. En algunas formas de realización, un heterociclilo de 3-7 miembros tiene 3-10 átomos anulares.

[62] El término "heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un anillo aromático único que tiene al menos un átomo diferente de carbono en el anillo, en donde el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados que tienen al menos un anillo aromático. Por ende, la expresión incluye anillos de heteroarilo únicos de alrededor de 1 a 6 átomos anulares de carbono y de alrededor de 1-4 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en una forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillo en donde el anillo de heteroarilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión es en un anillo de heteroarilo, y, en tales casos, la cantidad de miembros del anillo continúa designando la cantidad de miembros del anillo en el anillo de heteroarilo que contiene el punto de unión. Los anillos de heteroarilo se pueden

caracterizar adicionalmente por la cantidad de átomos anulares. Por ejemplo, la piridina es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 6 átomos anulares.

[63] En algunas formas de realización, el anillo de heteroarilo es un heteroarilo de 5-6 miembros con 5-15 átomos anulares. En algunas formas de realización, el anillo de heteroarilo es un heteroarilo de 5-6 miembros con 5-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, el anillo de heteroarilo es un heteroarilo de 5-6 miembros con 5-6 átomos anulares. En algunas formas de realización, el anillo de heteroarilo es un heteroarilo de 5-6 miembros con 5-12 átomos anulares. En algunas formas de realización, el anillo de heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros con 5-15 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5 miembros tiene 5 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5 miembros tiene 5-8 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5 miembros tiene 5-9 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5 miembros tiene 5-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5 miembros tiene 5-12 átomos anulares. En algunas formas de realización, el anillo de heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros con 6-15 átomos anulares. En algunas formas de realización, el anillo de heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros con 6-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, el anillo de heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros con 6-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 6 miembros tiene 6-13 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 6 miembros tiene 6 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 6 miembros tiene 6-9 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 6 miembros tiene 6-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 6 miembros tiene 6-12 átomos anulares.

[64] Los rangos numéricos, como se usan en la presente, pueden incluir enteros secuenciales. Por ejemplo, un rango expresado como “de 0 a 5” incluiría 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

[65] Como se usa en la presente, la expresión “no sustituido” puede significar que el grupo especificado no tiene sustituyentes además de la porción indicada (por ejemplo, en donde la valencia se cumple mediante hidrógeno).

[66] El término “oxo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo “=O”. También se puede abreviar en la presente como C(O) o como C=O.

[67] La presente divulgación se refiere a compuestos descritos en la presente y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y composiciones farmacéuticas que

comprenden uno o más compuestos descritos en la presente, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[68] La divulgación se refiere a compuestos descritos en la presente y sales, enantiómeros, hidratos, solvatos, profármacos, isómeros, profármacos o tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. El uso de los términos “sal”, “hidrato”, “solvato”, “profármaco”, “éster” y similares, aplica de igual manera a la sal, hidrato, solvato, profármaco o éster de enantiómeros, isómeros, profármacos, rotámeros, tautómeros, isómeros de posición o racematos de los compuestos divulgados.

[69] Cabe destacar que todas las formas isoméricas se incluyen dentro de la presente divulgación, lo que incluye mezclas de estas. El término “isómero” puede hacer referencia a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en sus propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede ser con respecto a la constitución (isómeros geométricos o de posición) o en su capacidad para rotar el plano de luz polarizada (estereoisómeros). Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de la divulgación pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Los isómeros individuales de los compuestos de la divulgación pueden ser, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o se pueden mezclar, por ejemplo, como racematos o con todos los demás isómeros u otros isómeros seleccionados. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede estar en configuración E o Z o en configuración *cis* o *trans*, o mezclas de cualquiera de las anteriores. Los resultados de ensayo divulgados pueden reflejar los datos recolectados para la forma racémica, la forma enantioméricamente pura o cualquier otra forma en términos de estereoquímica o constitución (por ejemplo, isómeros geométricos o de posición).

[70] Los compuestos de la divulgación pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. El término “estereoisómeros” puede hacer referencia al conjunto de compuestos que tienen la misma cantidad y tipo de átomos y comparten la misma conectividad de enlace entre estos átomos, pero difieren en cuanto a la estructura tridimensional. El término “estereoisómero” puede hacer referencia a cualquier miembro de este conjunto de compuestos. Por ejemplo, un estereoisómero puede ser un enantiómero o un diastereómero. Se prevé que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la divulgación así como mezclas de estos, que incluyen mezclas racémicas, forman

parte de la presente divulgación.

[71] El término “enantiómeros” puede hacer referencia a un par de estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí no superponibles. El término “enantiómero” puede hacer referencia a un único miembro de este par de estereoisómeros. El término “racémico” puede hacer referencia a una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros. Cada compuesto divulgado en la presente puede incluir todos los enantiómeros (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos) que conforman la estructura general del compuesto, a menos que la estereoquímica se indique específicamente. Los compuestos pueden estar en forma racémica o enantioméricamente pura en términos de estereoquímica. Los centros quirales de la presente divulgación pueden tener la configuración S o R según lo definen las recomendaciones IUPAC de 1974. En algunos ejemplos presentados, la vía de síntesis puede producir un enantiómero único o una mezcla de enantiómeros. En algunas formas de realización de la divulgación, los compuestos de la divulgación son enantiómeros. En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación son el enantiómero (S). En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación son el enantiómero (R). En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación pueden ser enantiómeros (+) o (-).

[72] El término “diastereómeros” puede hacer referencia al conjunto de estereoisómeros que no pueden hacerse superponibles mediante rotación alrededor de enlaces únicos. Por ejemplo, se puede considerar que los enlaces dobles *cis* y *trans*, sustitución endo y exo en sistemas de anillos bicíclicos y los compuestos que contienen múltiples centros estereogénicos con diferentes configuraciones relativas son diastereómeros. El término “diastereómero” puede hacer referencia a cualquier miembro de este conjunto de compuestos. En algunos ejemplos presentados, la vía de síntesis puede producir un diastereómero único o una mezcla de diastereómeros. La divulgación puede incluir diastereómeros de los compuestos descritos en la presente.

[73] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden enriquecer para obtener predominantemente un enantiómero de un compuesto descrito en la presente. Una mezcla enantioméricamente enriquecida puede comprender, por ejemplo, al menos 60 % molar de un enantiómero o, con mayor preferencia, al menos 75, al menos 80, al menos 85, al menos 90, al menos 95, al menos 96, al menos 97, al menos 98, al menos 99, al menos 99,5 o incluso 100 % molar. En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente enriquecidas en un enantiómero pueden ser sustancialmente libres del otro enantiómero, en donde sustancialmente libre puede significar que la sustancia en

cuestión conforma menos de 10 %, o menos de 5 %, o menos de 4 %, o menos de 3 %, o menos de 2 %, o menos de 1 % en comparación con la cantidad del otro enantiómero, por ejemplo, en la composición farmacéutica o mezcla de compuestos. Por ejemplo, si una composición farmacéutica o mezcla de compuestos contiene 98 gramos de un primer enantiómero y 2 gramos de un segundo enantiómero, se diría que contiene 98 % molar del primer enantiómero y solo 2 % molar del segundo enantiómero.

[74] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden enriquecer para obtener predominantemente un diastereómero de un compuesto divulgado en la presente. Una mezcla diastereoméricamente enriquecida puede comprender, por ejemplo, al menos 60 % molar de un diastereómero o, con mayor preferencia, al menos 75, al menos 80, al menos 85, al menos 90, al menos 95, al menos 96, al menos 97, al menos 98, al menos 99, al menos 99,5 o incluso 100 % molar. En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente enriquecidas en un diastereómero pueden ser sustancialmente libres de otros diastereómeros, en donde sustancialmente libre puede significar que la sustancia en cuestión conforma menos de 10 %, o menos de 5 %, o menos de 4 %, o menos de 3 %, o menos de 2 %, o menos de 1 % en comparación con la cantidad de otros diastereómeros, por ejemplo, en la composición farmacéutica o mezcla de compuestos.

[75] Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en función de sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio, tal como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros se pueden separar mediante conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, hidrólisis) de los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante uso de una columna de HPLC quiral. Además, algunos de los compuestos de la divulgación pueden ser atropisómeros o formas rotaméricas y se consideran parte de la presente divulgación.

[76] Los compuestos de la divulgación pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como un éter de amida o imino). Todas las formas tautoméricas se contemplan en la presente como parte de la presente divulgación. Asimismo, por ejemplo, todas las formas de ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se

incluyen en la presente divulgación. Además, cabe destacar que las sulfonimidamidil ureas descritas en la presente tienen formas tautoméricas. A lo largo del presente documento, las estructuras se representan gráficamente como una forma, pero se entiende que los tautómeros pueden existir en un equilibrio. Se abarcan todas las formas tautoméricas para cada compuesto, aunque solo una forma tautomérica puede estar representada para cada compuesto, que puede ser una forma tautomérica principal o una forma tautomérica menor.

[77] La divulgación puede incluir sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos divulgados en la presente. Una “sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico” puede ser aceptable para uso en seres humanos o animales domésticos y puede hacer referencia a las sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las formas libres, que no son biológicamente o de otro modo inconvenientes. Las “sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico” representativas pueden incluir, por ejemplo, sales hidrosolubles o no hidrosolubles, tales como las sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestilben-2,2-disulfonato), bencensulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, setionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, 1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato, pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluensulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

[78] Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico también pueden incluir sales de adición ácidas y básicas. “Sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico” puede hacer referencia a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo inconvenientes, y que se pueden formar con ácidos inorgánicos tales como, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, entre otros, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido

carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido mícico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

[79] “Sal de adición básica aceptable desde el punto de vista farmacéutico” puede hacer referencia a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo inconvenientes. Estas sales se pueden preparar a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas pueden incluir, entre otras, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Por ejemplo, las sales inorgánicas pueden incluir, entre otras, sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas pueden incluir, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, poliamina y similares.

[80] La divulgación puede incluir zwitteriones de los compuestos divulgados en la presente. Un “zwitterión” puede hacer referencia a una molécula que tiene grupos con carga positiva y con carga negativa, pero que no tiene carga general, es decir que las cargas + y – se equilibran dentro de la molécula. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación pueden incluir grupos amino protonados y grupos sulfato desprotonados.

[81] Los compuestos de la divulgación pueden existir como solvatos. El término “solvato” puede hacer referencia a un complejo de estequiometría variable formado por

un soluto y un solvente. Tales solventes, a los fines de la divulgación, pueden no interferir en la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen, entre otros, agua, MeOH, EtOH y AcOH. Los solvatos en donde el agua es la molécula solvente se denominan, en general, hidratos. Los hidratos pueden incluir composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

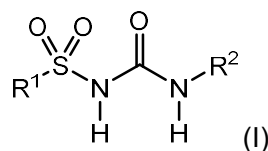
[82] Los compuestos descritos en la presente también incluyen todos los compuestos etiquetados de manera isotópica y aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Un compuesto “etiquetado de manera isotópica” o “radioetiquetado” puede ser un compuesto en donde uno o más átomos se reemplazan o se sustituyen con un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza (es decir, naturales). Por ejemplo, en algunas formas de realización, en los compuestos descritos en la presente los átomos de hidrógeno se reemplazan o se sustituyen mediante uno o más de deuterio o tritio. Determinados compuestos etiquetados de manera isotópica de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, pueden ser útiles en estudios de distribución de tejido en sustratos y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , pueden ser particularmente útiles para esta finalidad debido a su sencilla incorporación y medios de detección disponibles. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir algunas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por ende, pueden preferirse en algunas circunstancias. En algunas formas de realización, el compuesto comprende al menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación se pueden reemplazar o sustituir mediante deuterio. En algunas formas de realización, el compuesto comprende dos o más átomos de deuterio. En algunas formas de realización, el compuesto comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de deuterio. Los isótopos adecuados que se pueden incorporar en los compuestos descritos en la presente incluyen, entre otros, ^2H (también escrito como D por deuterio), ^3H (también escrito como T por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET).

[83] Los compuestos etiquetados de manera isotópica de los compuestos divulgados en la presente se pueden preparar, en general, mediante procedimientos

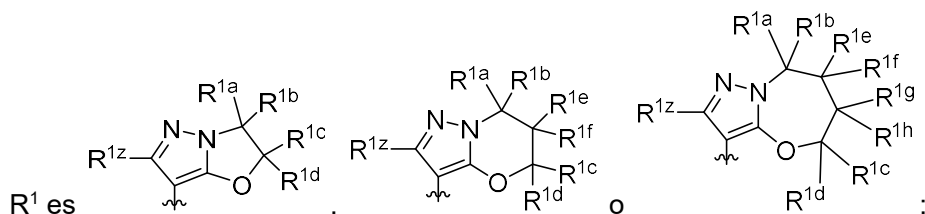
análogos a aquellos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos en la presente, sustituyendo un reactivo etiquetado de manera isotópica adecuado por un reactivo etiquetado de manera no isotópica.

Compuestos

[84] La presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I),



o una sal, solvato, isómero, profármaco o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:



R^{1z} es H, D, halógeno, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^{7a}$, $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{C(O)}R^{7b}$, $-\text{P(O)}R^{7b}R^{8b}$, $-\text{S(O)}_2R^{7b}$, $-\text{S(O)}R^{7b}$, $-\text{NR}^{7a}R^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}R^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{OR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{NR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{S(O)}_2R^{8a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenilo}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquinilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenilo}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquinilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{C(O)}R^{7b}$, $-\text{P(O)}R^{7b}R^{8b}$, $-\text{S(O)}_2R^{7b}$, $-\text{S(O)}R^{7b}$, $-\text{NR}^{7a}R^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}R^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{OR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{NR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{S(O)}_2R^{8a}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} y R^{1h} se selecciona independientemente de H, D, halógeno, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^{11a}$, $-\text{OR}^{11a}$, $-\text{C(O)}R^{11b}$, $-\text{P(O)}R^{11b}R^{12b}$, $-\text{S(O)}_2R^{11b}$, $-\text{S(O)}R^{11b}$, $-\text{NR}^{11a}R^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}R^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S(O)}_2R^{12a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenilo}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquinilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenilo}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquinilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$,

$-\text{OR}^{11a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; o

dos de los siguientes grupos, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} y R^{1h} , cuando están presentes, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo o un heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo y heterociclilo de 3-7 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, $-\text{CN}$, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}^{13a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{13b}\text{R}^{14b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13b}$, $-\text{NR}^{13a}\text{R}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14a}$ y $-\text{NR}^{13a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14a}$, o

dos grupos geminales R^{1a} y R^{1b} ; R^{1c} y R^{1d} ; R^{1e} y R^{1f} ; o R^{1g} y R^{1h} , cuando están presentes, pueden formar un grupo oxo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares o $-\text{NR}^{2g}\text{R}^{2h}$; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes, u opcionalmente dos de los sustituyentes, cuando están presentes, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo;

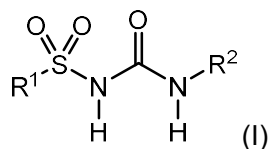
cada R^{2g} y R^{2h} es independientemente H, D, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, $-\text{CN}$, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenilo, oxo, $-\text{OR}^{21a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{21b}\text{R}^{22b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21b}$, $-\text{NR}^{21a}\text{R}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22a}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

R^{7a} , R^{8a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{13a} , R^{14a} , R^{21a} y R^{22a} son independientemente, en cada caso, H, D, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquenilo, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquinilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, $\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalquenilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquenilo, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquinilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, $\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalquenilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, $-\text{CN}$, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OH}$,

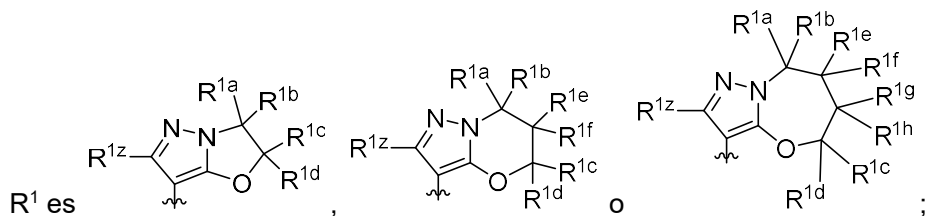
-O-C₁-C₆alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆alquilo), -N(C₁-C₆alquilo)₂, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; y

R^{7b}, R^{8b}, R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b}, R^{21b} y R^{22b} son independientemente, en cada caso, H, D, -OH, -O(C₁-C₆alquilo), -NH₂, -NH(C₁-C₆alquilo), -N(C₁-C₆alquilo)₂, -NHS(O)₂CH₃, C₁-C₈alquilo, C₂-C₈alquenilo, C₂-C₈alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el C₁-C₈alquilo, C₂-C₈alquenilo, C₂-C₈alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C₁-C₆alquilo, -OH, -O-C₁-C₆alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆alquilo), -N(C₁-C₆alquilo)₂, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros.

[85] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I),



y sales, solvatos, isómeros, profármacos y tautómeros de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:



R^{1z} es H, D, halógeno, -CN, -NO₂, -SR^{7a}, -OR^{7a}, -C(O)R^{7b}, -P(O)R^{7b}R^{8b}, -S(O)₂R^{7b}, -S(O)R^{7b}, -NR^{7a}R^{8a}, -NR^{7a}C(O)R^{8a}, -NR^{7a}C(O)OR^{8a}, -NR^{7a}C(O)NR^{8a}, -NR^{7a}S(O)₂R^{8a}, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₄-C₈cicloalquenilo, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C₁-C₆alquilo, -OR^{7a}, -C(O)R^{7b}, -P(O)R^{7b}R^{8b}, -S(O)₂R^{7b}, -S(O)R^{7b}, -NR^{7a}R^{8a}, -NR^{7a}C(O)R^{8a}, -NR^{7a}C(O)OR^{8a}, -NR^{7a}C(O)NR^{8a}, -NR^{7a}S(O)₂R^{8a}, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₆arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R^{1g} y R^{1h} se selecciona independientemente de

H, D, halógeno, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^{11a}$, $-\text{OR}^{11a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S(O)}_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno, $\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalqueno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquino, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno, $\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalqueno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquino, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}^{11a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S(O)}_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; o

dos de los siguientes grupos, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} y R^{1h} , cuando están presentes, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo o un heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo y heterociclilo de 3-7 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}^{13a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{13b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{13b}\text{R}^{14b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{13b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{13b}$, $-\text{NR}^{13a}\text{R}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C(O)}\text{R}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C(O)}\text{OR}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C(O)}\text{NR}^{14a}$ y $-\text{NR}^{13a}\text{S(O)}_2\text{R}^{14a}$; o

dos grupos geminales R^{1a} y R^{1b} ; R^{1c} y R^{1d} ; R^{1e} y R^{1f} ; o R^{1g} y R^{1h} , cuando están presentes, pueden formar un grupo oxo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares o $-\text{NR}^{2g}\text{R}^{2h}$, en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno, oxo, $-\text{OR}^{23a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{23b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{23b}\text{R}^{24b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{23b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{23b}$, $-\text{NR}^{23a}\text{R}^{24a}$, $-\text{NR}^{23a}\text{C(O)}\text{R}^{24a}$, $-\text{NR}^{23a}\text{C(O)}\text{OR}^{24a}$, $-\text{NR}^{23a}\text{C(O)}\text{NR}^{24a}$, $-\text{NR}^{23a}\text{S(O)}_2\text{R}^{24a}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^{2g} y R^{2h} es independientemente H, D, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno, oxo, $-\text{OR}^{21a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{21b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{21b}\text{R}^{22b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{21b}$,

$-S(O)R^{21b}$, $-NR^{21a}R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, $-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3-C_{10}$ cicloalquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

R^{7a} , R^{8a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{13a} , R^{14a} , R^{21a} , R^{22a} , R^{23a} y R^{24a} son independientemente, en cada caso, H, D, C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, C_4-C_8 cicloalquenilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, C_4-C_8 cicloalquenilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C_1-C_6 alquilo, -OH, -O- C_1-C_6 alquilo, -NH₂, -NH(C_1-C_6 alquilo), -N(C_1-C_6 alquilo)₂, C_3-C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; y

R^{7b} , R^{8b} , R^{11b} , R^{12b} , R^{13b} , R^{14b} , R^{21b} , R^{22b} , R^{23b} y R^{24b} son independientemente, en cada caso, H, D, -OH, -O(C_1-C_6 alquilo), -NH₂, -NH(C_1-C_6 alquilo), -N(C_1-C_6 alquilo)₂, -NHS(O)₂CH₃, C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, C_4-C_8 cicloalquenilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el C_1-C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, C_4-C_8 cicloalquenilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C_1-C_6 alquilo, -OH, -O- C_1-C_6 alquilo, -NH₂, -NH(C_1-C_6 alquilo), -N(C_1-C_6 alquilo)₂, C_3-C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros.

[86] Como se describió anteriormente, R^2 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares o $-NR^{2g}R^{2h}$.

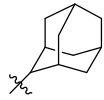
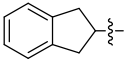
[87] En algunas formas de realización, R^2 es C_1-C_6 alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es C_1 alquilo, C_2 alquilo, C_3 alquilo, C_4 alquilo, C_5 alquilo o C_6 alquilo. En algunas formas de realización, R^2 es C_1-C_6 alquilo sustituido con uno o más C_6 arilo.

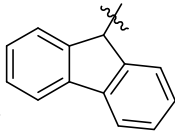
[88] En algunas formas de realización, R^2 es un C_3-C_{10} cicloalquilo. En algunas formas de realización, el C_3-C_{10} cicloalquilo tiene 3-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, el C_3-C_{10} cicloalquilo tiene 3-12 átomos anulares. En algunas formas de realización, el C_3-C_{10} cicloalquilo tiene 3-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, R_2 es un C_3-C_9 cicloalquilo con 3-9 átomos anulares. En algunas formas de realización, R^2 es un C_3-C_9 cicloalquilo con 3-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, R_2 es un C_3-C_9 cicloalquilo con 3-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, R_2 es un C_3-C_8 cicloalquilo con 3-8 átomos anulares.

En algunas formas de realización, R_2 es un C_3 - C_8 cicloalquilo con 3-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, R_2 es un C_3 - C_7 cicloalquilo con 3-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, R_2 es un C_3 - C_7 cicloalquilo con 3-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, R_2 es un C_3 - C_7 cicloalquilo con 3-7 átomos anulares.

[89] En algunas formas de realización, R^2 es C_5 cicloalquilo, C_6 cicloalquilo o C_7 cicloalquilo.

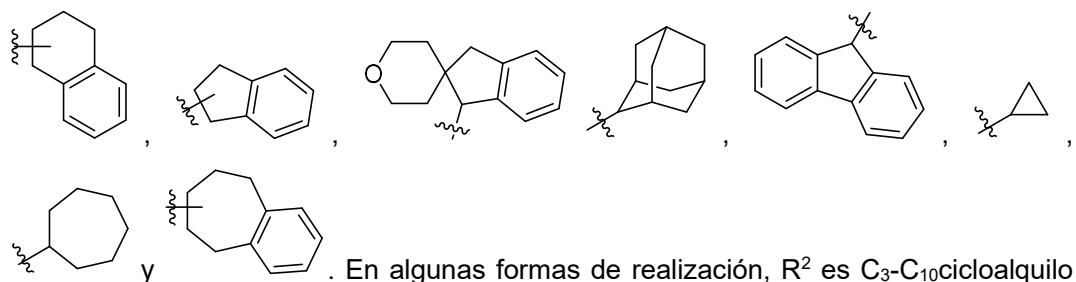
[90] Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclohexilo, cicloheptilo, 2-

adamantilo (), 2-(2,3-dihidro-1H-indeno) () y 9-fluorenilo

(). Como se indicó anteriormente, los anillos de cicloalquilo se pueden

caracterizar adicionalmente por la cantidad de átomos anulares. Por ejemplo, un anillo de ciclohexilo es un anillo de C_6 cicloalquilo con 6 átomos anulares, mientras que 2-(2,3-dihidro-1H-indeno) es un anillo de C_5 cicloalquilo con 9 átomos anulares. Además, por ejemplo, 9-fluorenilo es un anillo de C_5 cicloalquilo con 13 átomos anulares, y 2-adamantilo es un anillo de C_6 cicloalquilo con 10 átomos anulares.

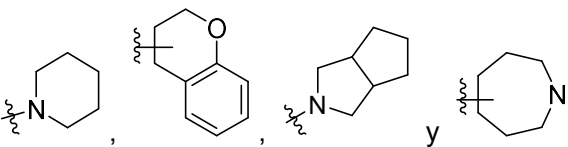
[91] En algunas formas de realización, R^2 es un C_3 - C_{10} cicloalquilo no sustituido o sustituido, en donde el C_3 - C_{10} cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en



. En algunas formas de realización, R^2 es C_3 - C_{10} cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_6 alquilo y C_6 arilo.

[92] En algunas formas de realización, R^2 es un heterociclilo de 5-7 miembros. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 5-7 miembros tiene 5-7 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 5-7 miembros tiene 5-9 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 5-7 miembros tiene 5-14 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 5-7 miembros tiene 5-12 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 5-7 miembros tiene 5-10 átomos anulares.

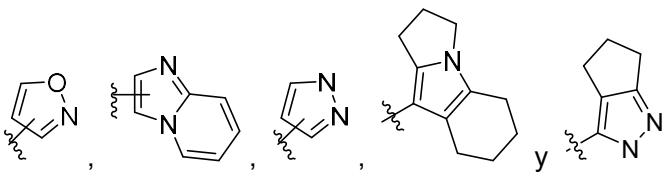
[93] En algunas formas de realización, R^2 es un heterociclilo de 5-7 miembros no sustituido o sustituido, en donde el heterociclilo de 5-7 miembros se selecciona del

grupo que consiste en . En algunas formas de realización, R^2 es heterociclilo de 5-7 miembros sustituido con uno o más C_1 - C_6 alquilo.

[94] En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 miembros. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5 miembros tiene 5 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5 miembros tiene 5-8 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5 miembros tiene 5-9 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5 miembros tiene 5-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5 miembros tiene 5-12 átomos anulares.

[95] En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 o 2 nitrógenos. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 nitrógeno. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 miembros que contiene 2 nitrógenos.

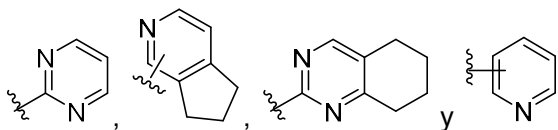
[96] En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 5 miembros no sustituido o sustituido, en donde el heteroarilo de 5 miembros se selecciona del grupo

que consiste en . En algunas formas de realización, R^2 es heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_6 alquilo, C_6 arilo, oxo y $-(CH_2)_{1-4}C_3$ - C_{10} cicloalquilo.

[97] En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares tiene 6 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares tiene 6-8 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares tiene 6-9 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares tiene 6-10 átomos anulares. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares tiene 6-11 átomos anulares.

[98] En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares que contiene 1 o 2 nitrógenos. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares que contiene 1 nitrógeno. En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares que contiene 2 nitrógenos.

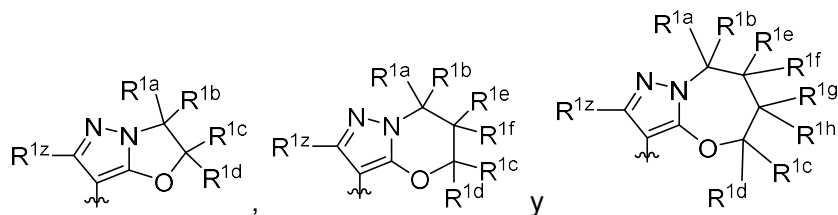
[99] En algunas formas de realización, R^2 es un heteroarilo de 6 miembros no sustituido o sustituido que contiene 6-11 átomos anulares, en donde el heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares se selecciona del grupo que consiste en

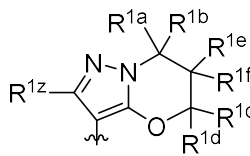


En algunas formas de realización, R^2 es heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, C_6 arilo, $-OR^{23a}$, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_2 - C_6 alquenilo, $-CN$ y $-NR^{23a}R^{24a}$.

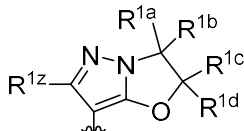
[100] En algunas formas de realización, R^2 es $-NR^{2g}R^{2h}$. Como se describió anteriormente, cada R^{2g} y R^{2h} es independientemente H, D, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, $-CN$, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, C_2 - C_6 alquenilo, oxo, $-OR^{21a}$, $-C(O)R^{21b}$, $-P(O)R^{21b}R^{22b}$, $-S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)R^{21b}$, $-NR^{21a}R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)R^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)OR^{22a}$, $-NR^{21a}C(O)NR^{22a}$, $-NR^{21a}S(O)_2R^{22a}$, $-(CH_2)_{1-4}C_3$ - C_{10} cicloalquilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas formas de realización, R^{2g} es H, y R^{2h} es D, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros.

[101] Como se describió anteriormente, en algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en

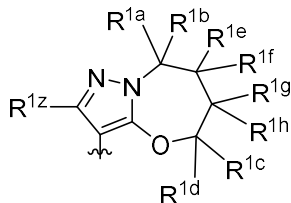




[102] En algunas formas de realización, R^1 es . En algunas

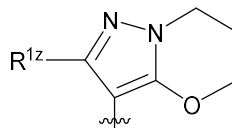


formas de realización, R^1 es . En algunas formas de realización, R^1

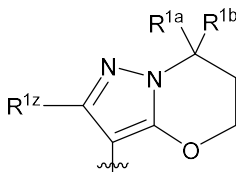


es .

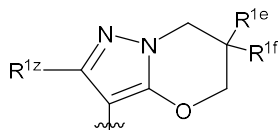
[103] En algunas formas de realización, R^{1z} es H.



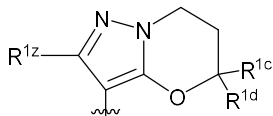
[104] En algunas formas de realización, R^1 es . En algunas



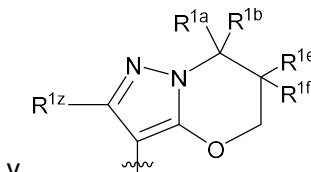
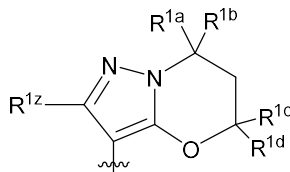
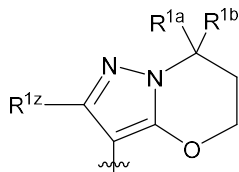
formas de realización, R^1 es . En algunas formas de realización, R^1



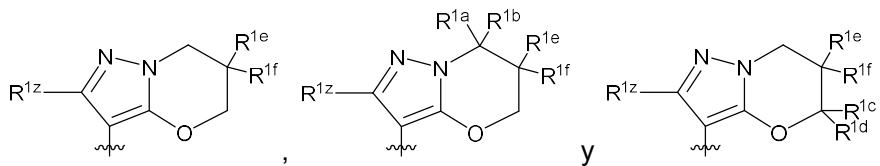
es . En algunas formas de realización, R^1 es



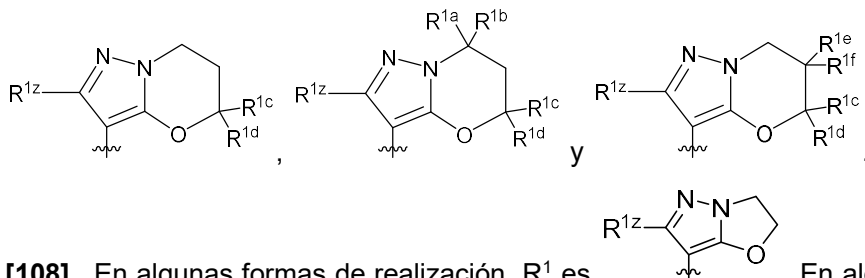
[105] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en

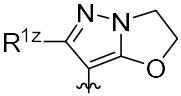


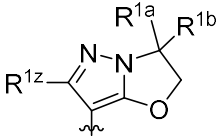
[106] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en

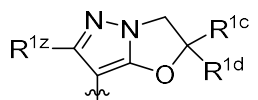


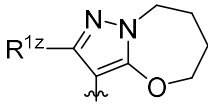
[107] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en

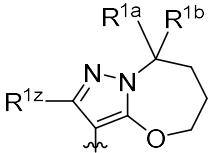


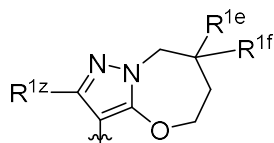
[108] En algunas formas de realización, R¹ es . En algunas formas de

realización, R¹ es . En algunas formas de realización, R¹ es

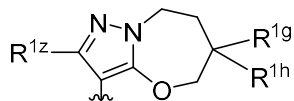


[109] En algunas formas de realización, R¹ es . En algunas formas

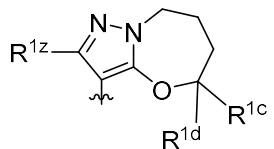
de realización, R¹ es . En algunas formas de realización, R¹ es



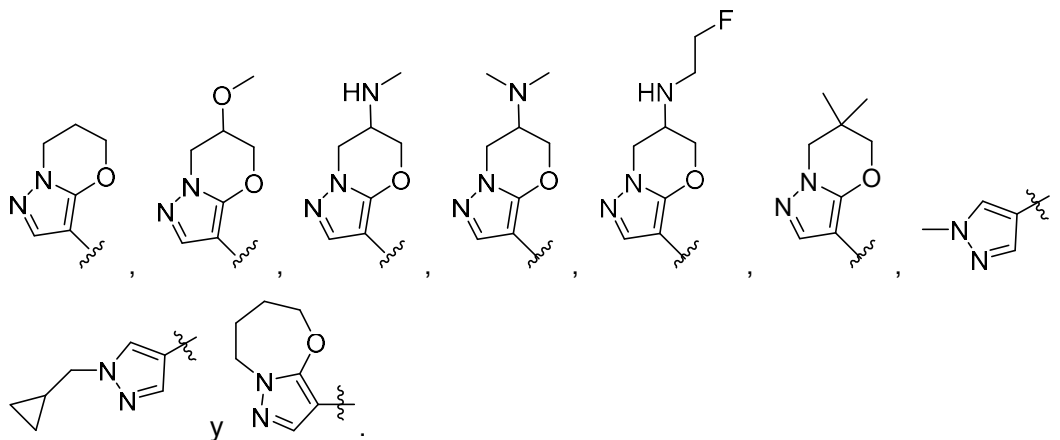
. En algunas formas de realización, R¹ es



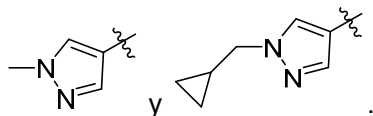
. En algunas formas de realización, R¹ es



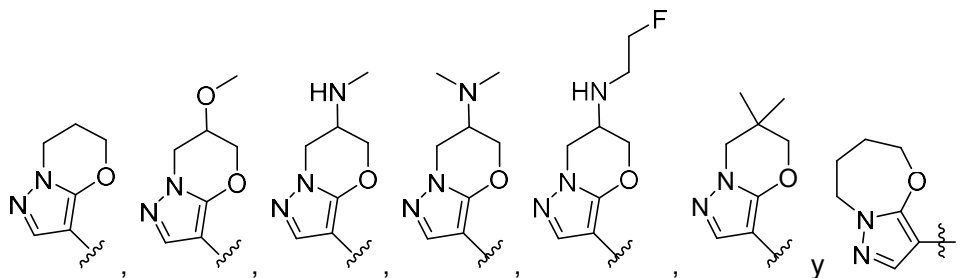
[110] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en



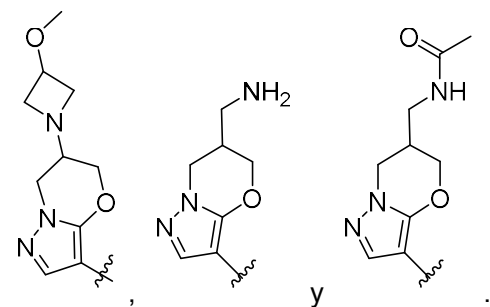
[111] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en



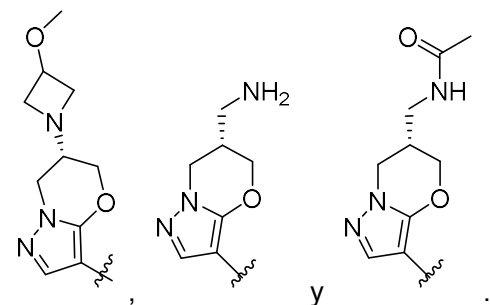
[112] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en



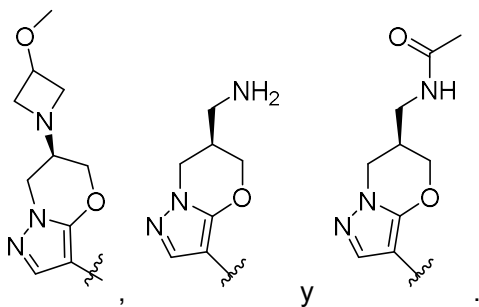
[113] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en



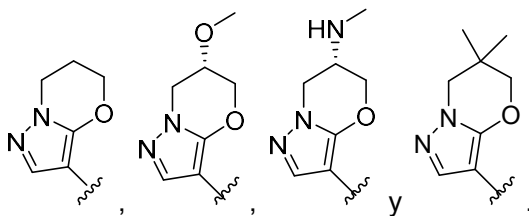
[114] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en



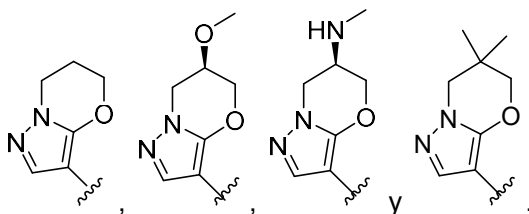
[115] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en



[116] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en



[117] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en



[118] En algunas formas de realización, R^{1a} y R^{1b} son independientemente H, halógeno, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es diferente de H. En algunas formas de realización, uno de R^{1a} y R^{1b} es diferente de H. En algunas formas de realización, R^{1a} y R^{1b} son diferentes de H. En algunas formas de realización, R^{1a} y R^{1b} son H.

[119] En algunas formas de realización, R^{1c} y R^{1d} son independientemente H, halógeno, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{1c} y R^{1d} es diferente de H. En algunas formas de realización, uno de R^{1c} y R^{1d} es diferente de H. En algunas formas de realización, R^{1c} y R^{1d} son diferentes de H. En algunas formas de realización, R^{1c} y R^{1d} son H.

[120] En algunas formas de realización, R^{1e} y R^{1f} son independientemente H,

halógeno, $-\text{OR}^{11a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S(O)}_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{1e} y R^{1f} es diferente de H. En algunas formas de realización, uno de R^{1e} y R^{1f} es diferente de H. En algunas formas de realización, R^{1e} y R^{1f} son diferentes de H. En algunas formas de realización, R^{1e} y R^{1f} son H.

[121] En algunas formas de realización, R^{1g} y R^{1h} son independientemente H, halógeno, $-\text{OR}^{11a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S(O)}_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{1g} y R^{1h} es diferente de H. En algunas formas de realización, uno de R^{1g} y R^{1h} es diferente de H. En algunas formas de realización, R^{1g} y R^{1h} son diferentes de H. En algunas formas de realización, R^{1g} y R^{1h} son H.

[122] Los compuestos de la presente divulgación pueden contener un grupo amino básico. Se esperaría que la incorporación de un grupo amino básico a un compuesto de la presente divulgación, que también puede tener una porción ácida, exista como un zwitterión, que tiene una carga neta de cero. Los compuestos zwitteriónicos pueden tener propiedades fisicoquímicas diferentes que los ácidos orgánicos débiles. Notablemente, puede haber mayores volúmenes de distribución *in vivo* así como menor unión a proteína plasmática.

[123] En algunas formas de realización, al menos uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} y R^{1h} es $-\text{C(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S(O)}_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-\text{C(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{NR}^{12a}$ y $-\text{NR}^{11a}\text{S(O)}_2\text{R}^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-\text{C(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{NR}^{12a}$ y $-\text{NR}^{11a}\text{S(O)}_2\text{R}^{12a}$. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 3-7 miembros contiene un nitrógeno.

[124] En algunas formas de realización, al menos uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} y R^{1h} es $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S(O)}_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-}$

C₆alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 3-7 miembros contiene un nitrógeno.

[125] En algunas formas de realización, R^{1a} y R^{1b} son independientemente H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C₁-C₆alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C₁-C₆alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. En algunas formas de realización, R^{1a} es H, y R^{1b} es $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C₁-C₆alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C₁-C₆alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 3-7 miembros contiene un nitrógeno. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es diferente de H. En algunas formas de realización, uno de R^{1a} y R^{1b} es diferente de H. En algunas formas de realización, R^{1a} y R^{1b} son diferentes de H.

[126] En algunas formas de realización, R^{1a} y R^{1b} son independientemente H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C₁-C₆alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C₁-C₆alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$,

[127] En algunas formas de realización, R^{1c} y R^{1d} son independientemente H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. En algunas formas de realización, R^{1c} es H, y R^{1d} es $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 3-7 miembros contiene un nitrógeno. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{1c} y R^{1d} es diferente de H. En algunas formas de realización, uno de R^{1c} y R^{1d} es diferente de H. En algunas formas de realización, R^{1c} y R^{1d} son diferentes de H.

[128] En algunas formas de realización, R^{1c} y R^{1d} son independientemente H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. En algunas formas de realización, R^{1c} es H, y R^{1d} es $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 3-7 miembros contiene un nitrógeno. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{1c} y R^{1d} es diferente de H. En algunas formas de realización, uno de R^{1c} y R^{1d} es diferente de H. En algunas formas de realización, R^{1c} y R^{1d} son diferentes de H.

[129] En algunas formas de realización, R^{1e} y R^{1f} son independientemente H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. En algunas formas de realización, R^{1e} es H, y R^{1f} es $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 3-7 miembros contiene un nitrógeno. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{1e} y R^{1f} es diferente de H. En algunas formas de realización, uno de R^{1e} y R^{1f} es diferente de H. En algunas formas de realización, R^{1e} y R^{1f} son diferentes de H.

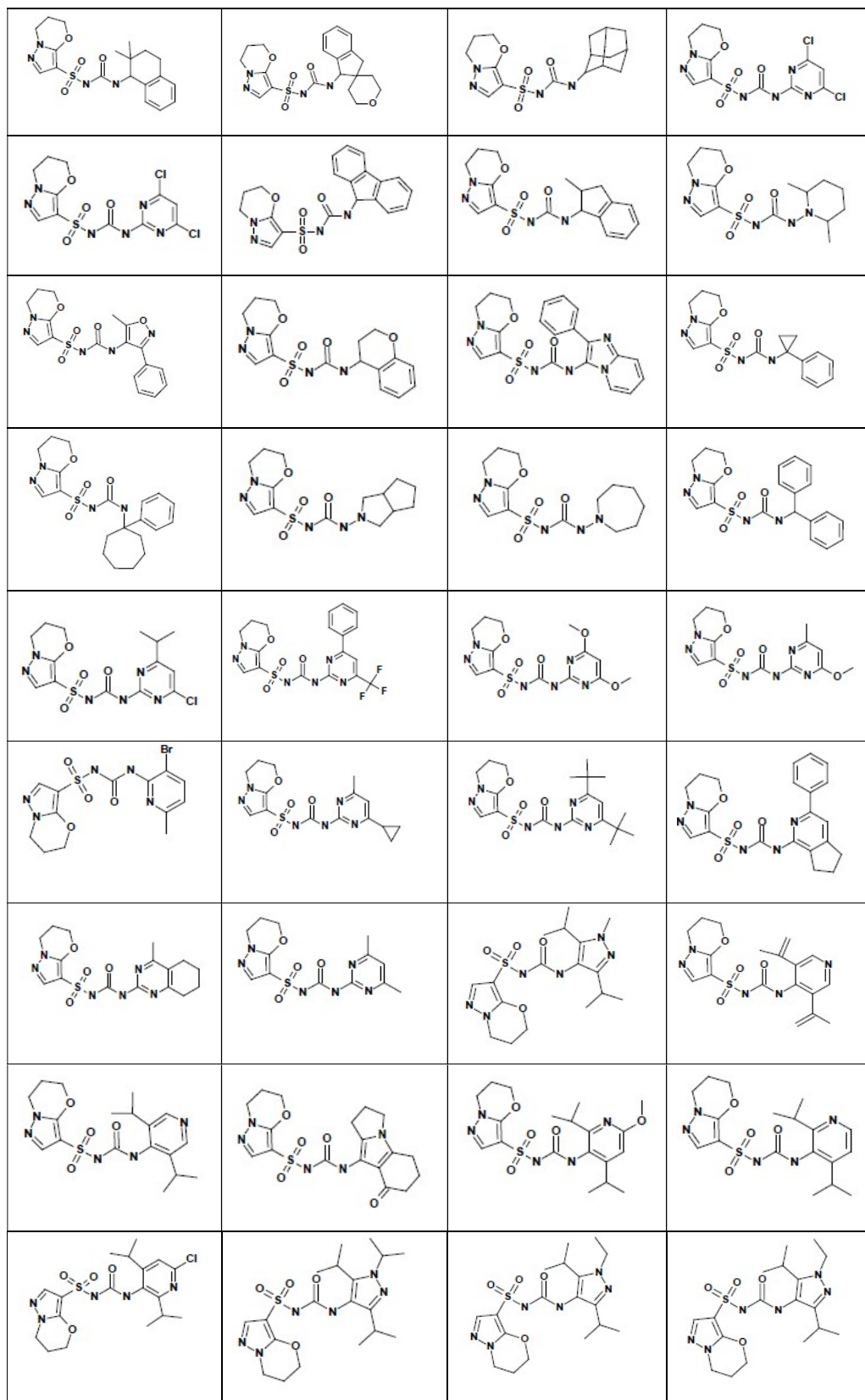
[130] En algunas formas de realización, R^{1e} y R^{1f} son independientemente H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. En algunas formas de realización, R^{1e} es H, y R^{1f} es $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 3-7 miembros contiene un nitrógeno. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{1e} y R^{1f} es diferente de H. En algunas formas de realización, uno de R^{1e} y R^{1f} es diferente de H. En algunas formas de realización, R^{1e} y R^{1f} son diferentes de H.

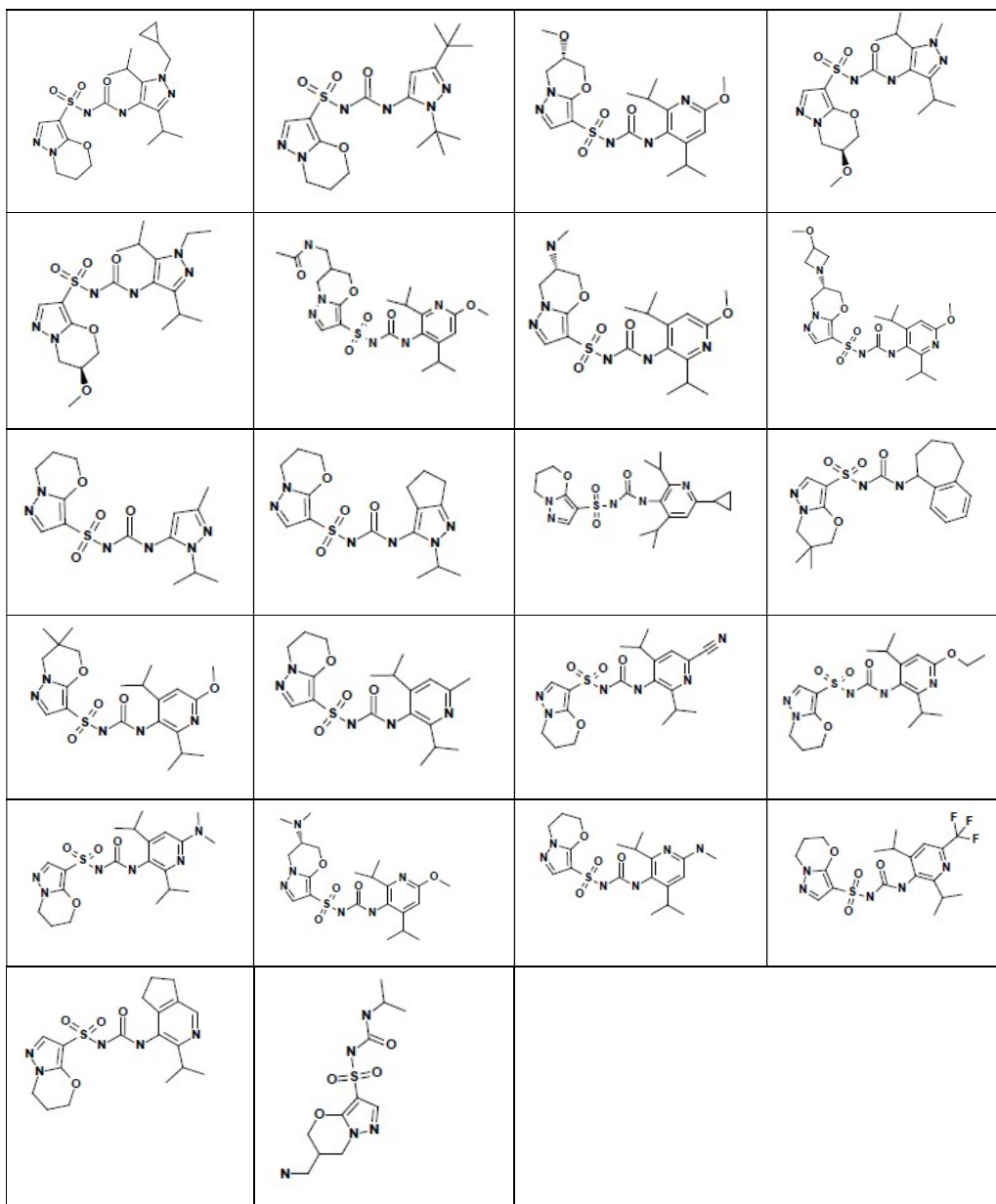
[131] En algunas formas de realización, R^{1g} y R^{1h} son independientemente H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$. En algunas formas de realización, R^{1g} es H, y R^{1h} es $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$,

$-\text{S(O)}\text{R}^{11\text{b}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{OR}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{NR}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S(O)}_2\text{R}^{12\text{a}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-\text{C(O)}\text{R}^{11\text{b}}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{11\text{b}}\text{R}^{12\text{b}}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11\text{b}}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{11\text{b}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{OR}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{NR}^{12\text{a}}$ y $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S(O)}_2\text{R}^{12\text{a}}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-\text{C(O)}\text{R}^{11\text{b}}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{11\text{b}}\text{R}^{12\text{b}}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11\text{b}}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{11\text{b}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{OR}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{NR}^{12\text{a}}$ y $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S(O)}_2\text{R}^{12\text{a}}$. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 3-7 miembros contiene un nitrógeno. En algunas formas de realización, al menos uno de $\text{R}^{1\text{g}}$ y $\text{R}^{1\text{h}}$ es diferente de H. En algunas formas de realización, uno de $\text{R}^{1\text{g}}$ y $\text{R}^{1\text{h}}$ es diferente de H. En algunas formas de realización, $\text{R}^{1\text{g}}$ y $\text{R}^{1\text{h}}$ son diferentes de H.

[132] En algunas formas de realización, $\text{R}^{1\text{g}}$ y $\text{R}^{1\text{h}}$ son independientemente H, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{OR}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{NR}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S(O)}_2\text{R}^{12\text{a}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{OR}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{NR}^{12\text{a}}$ y $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S(O)}_2\text{R}^{12\text{a}}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{OR}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{NR}^{12\text{a}}$ y $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S(O)}_2\text{R}^{12\text{a}}$. En algunas formas de realización, $\text{R}^{1\text{g}}$ es H, y $\text{R}^{1\text{h}}$ es $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{OR}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{NR}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S(O)}_2\text{R}^{12\text{a}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{OR}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{NR}^{12\text{a}}$ y $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S(O)}_2\text{R}^{12\text{a}}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{R}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{OR}^{12\text{a}}$, $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{C(O)}\text{NR}^{12\text{a}}$ y $-\text{NR}^{11\text{a}}\text{S(O)}_2\text{R}^{12\text{a}}$. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 3-7 miembros contiene un nitrógeno. En algunas formas de realización, al menos uno de $\text{R}^{1\text{g}}$ y $\text{R}^{1\text{h}}$ es diferente de H. En algunas formas de realización, uno de $\text{R}^{1\text{g}}$ y $\text{R}^{1\text{h}}$ es diferente de H. En algunas formas de realización, $\text{R}^{1\text{g}}$ y $\text{R}^{1\text{h}}$ son diferentes de H.

[133] En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), profármacos e isómeros de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que se selecciona del grupo que consiste en



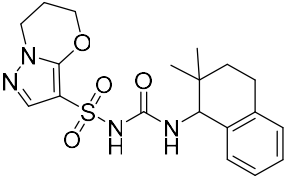
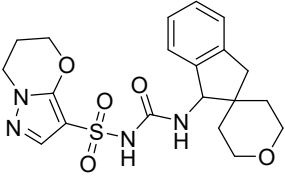
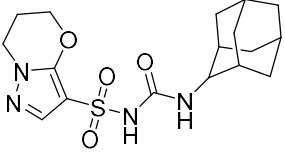
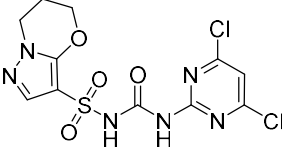


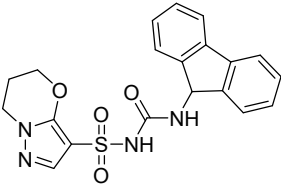
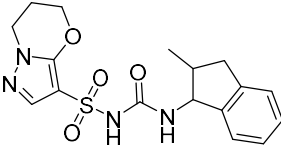
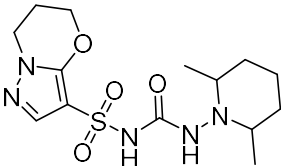
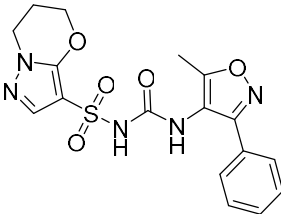
[134] En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona los compuestos de la Fórmula I anteriores, en donde la estereoquímica no está determinada.

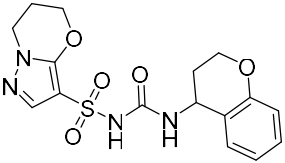
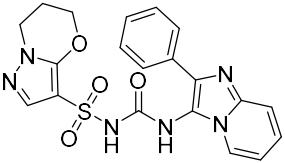
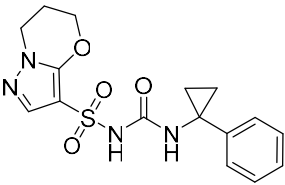
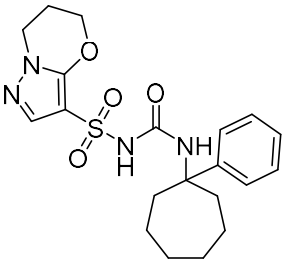
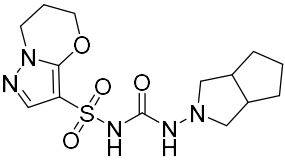
[135] Los compuestos representativos se enumeran en la Tabla 1. Se entiende que los enantiómeros y diastereómeros individuales se incluyen en la siguiente tabla por n.º de compuesto y nombre de compuesto, y sus estructuras correspondientes se pueden determinar fácilmente a partir de esto. En algunos casos, los enantiómeros o diastereómeros se identifican mediante sus respectivas propiedades, por ejemplo, tiempos de retención en una HPLC quiral o sus actividades biológicas, y las

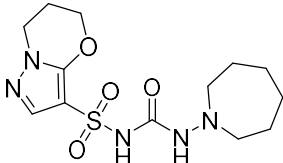
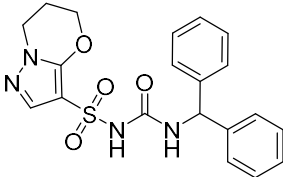
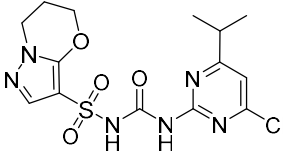
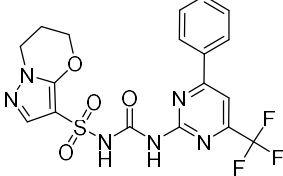
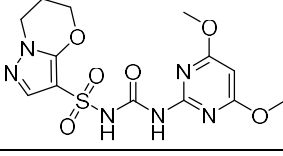
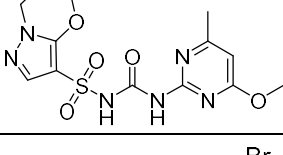
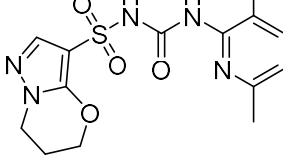
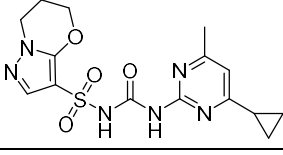
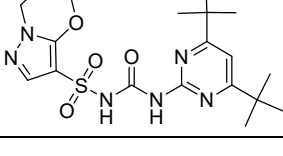
estereoconfiguraciones absolutas de los centros quirales se asignan de manera arbitraria.

Tabla 1

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre
1		<i>N</i> -((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
1a 1b		<i>N</i> -(((1 <i>R</i>)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida <i>N</i> -(((1 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
2		<i>N</i> -((1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
2a 2b		<i>N</i> -(((1 <i>R</i>)-1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida <i>N</i> -(((1 <i>S</i>)-1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
3		<i>N</i> -((adamantan-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
4		<i>N</i> -((4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

5		<i>N</i> -((9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
6		<i>N</i> -((2-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
6a 6b 6c 6d		<i>N</i> -(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida <i>N</i> -(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida <i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida <i>N</i> -(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
7		<i>N</i> -((2,6-dimetilpiperidin-1-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
7a 7b 7c		<i>N</i> -(((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida <i>N</i> -(((2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida <i>N</i> -(((2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
8		<i>N</i> -((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

9		<i>N</i> -(croman-4-ylcarbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
9a 9b		<i>N</i> -((<i>R</i>)-croman-4-ylcarbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida <i>N</i> -((<i>S</i>)-croman-4-ylcarbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
10		<i>N</i> -((2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
11		<i>N</i> -((1-fenilciclopropil)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
12		<i>N</i> -((1-fenilcicloheptil)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
13		<i>N</i> -((hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
13a 13b 13c		<i>N</i> -(((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida <i>N</i> -(((3 <i>aS</i> ,6 <i>aS</i>)-hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida <i>N</i> -(((3 <i>aR</i> ,6 <i>aR</i>)-hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

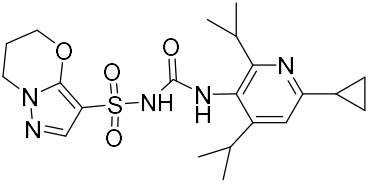
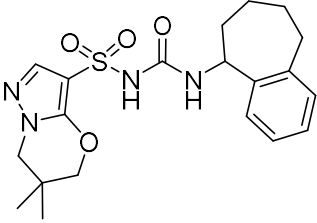
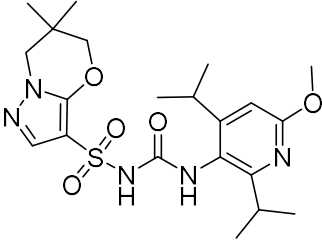
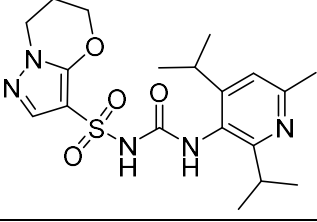
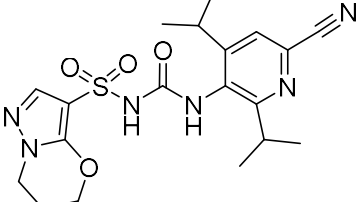
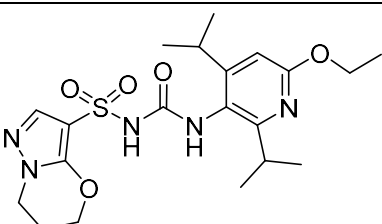
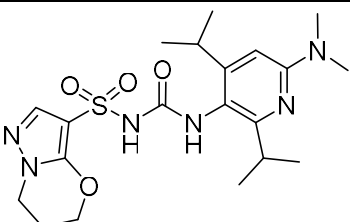
14		<i>N</i> -(azepan-1-ylcarbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
15		<i>N</i> -(benzhidrilcarbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
16		<i>N</i> -((4-cloro-6-isopropilpirimidin-2-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
17		<i>N</i> -((4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
18		<i>N</i> -((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
19		<i>N</i> -((4-metoksi-6-metilpirimidin-2-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
20		<i>N</i> -((3-bromo-6-metilpiridin-2-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
21		<i>N</i> -((4-ciclopropil-6-metilpirimidin-2-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
22		<i>N</i> -((4,6-di- <i>ter</i> -butilpirimidin-2-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

23		<i>N</i> -((3-fenil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[<i>c</i>]piridin-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
24		<i>N</i> -((4-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
25		<i>N</i> -((4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
26		<i>N</i> -((3,5-diisopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
27		<i>N</i> -((3,5-di(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
28		<i>N</i> -((3,5-diisopropilpiridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
29		<i>N</i> -((8-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]indol-9-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
30		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
31		<i>N</i> -((2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

32		<i>N</i> -((6-cloro-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
33		<i>N</i> -((1,3,5-triisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
34		<i>N</i> -((1-etil-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
35		<i>N</i> -((1-(ciclopropilmetil)-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
36		<i>N</i> -((1,3-di- <i>ter</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
37		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
37a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
37b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

		pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
38		<i>N</i> -(((3,5-diisopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoksi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
38a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-diisopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoksi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
38b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3,5-diisopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoksi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
39		<i>N</i> -((1-etil-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoksi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
39a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3-(<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida
39b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3-(<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida
40		<i>N</i> -((3-(<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida
40a 40b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3-(<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida <i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3-(<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida

41		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
41a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
41b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
42		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
42a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
42b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
43		<i>N</i> -((1-isopropil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
44		<i>N</i> -((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[<i>c</i>]pirazol-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

45		<i>N</i> -((6-ciclopropil-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
46		6,6-dimetil- <i>N</i> -((6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -benzo[7]anulen-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
47		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
48		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
49		<i>N</i> -((6-ciano-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
50		<i>N</i> -((6-etoxi-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
51		<i>N</i> -((6-(dimetilamino)-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

52		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
52a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
52b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
53		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-(metilamino)piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
54		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
55		<i>N</i> -((3-isopropil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[<i>c</i>]piridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
56		6-(aminometil)- <i>N</i> -(isopropilcarbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
56a 56b		(<i>R</i>)-6-(aminometil)- <i>N</i> -(isopropilcarbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-

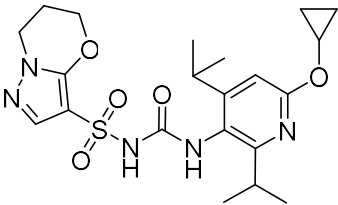
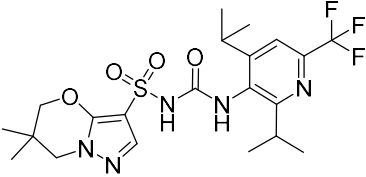
		sulfonamida 6S)-6-(aminometil)- <i>N</i> -(isopropilcarbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
57		<i>N</i> -((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
58		<i>N</i> -((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
59		<i>N</i> -((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoksi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
59a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoksi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
59b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoksi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
60		<i>N</i> -((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[<i>c</i>]pirazol-3-il)carbamoil)-6-metoksi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
60a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[<i>c</i>]pirazol-3-il)carbamoil)-6-metoksi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
60b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[<i>c</i>]pirazol-3-il)carbamoil)-6-metoksi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
61		<i>N</i> -((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[<i>c</i>]pirazol-3-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

62		<i>N</i> -((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
62a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
62b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
63		<i>N</i> -((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
64		<i>N</i> -((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
64a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
64b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
65		<i>N</i> -((1-etil-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
66		<i>N</i> -((1-etil-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
66a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
66b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

		pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
67		<i>N</i> -((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
68		<i>N</i> -((3,5-diisopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
69		<i>N</i> -((2-isopropil-2'-metoksi-6-(trifluorometil)-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
70		<i>N</i> -((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
70a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
70b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
71		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-(trifluorometoksi)piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
72		<i>N</i> -((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

		sulfonamida
72a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
72b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
73		<i>N</i> -(((3,5-diisopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
73a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-diisopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
73b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3,5-diisopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
74		<i>N</i> -((4-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
75		<i>N</i> -((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
76		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
76a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
76b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

		sulfonamida
77		6-(dimetilamino)- <i>N</i> -((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[<i>c</i>]pirazol-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
77a		6-(<i>S</i>)-(dimetilamino)- <i>N</i> -((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[<i>c</i>]pirazol-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
77b		6-(<i>R</i>)-(dimetilamino)- <i>N</i> -((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[<i>c</i>]pirazol-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
78		<i>N</i> -((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
78a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
78b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
79		<i>N</i> -((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
80		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
80a		<i>N</i> -(((6 <i>S</i>)-2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
80b		<i>N</i> -(((6 <i>R</i>)-2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1-

		<i>b</i> [[1,3]oxazin-3-sulfonamida
81		<i>N</i> -((6-ciclopropoxi-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida
82		<i>N</i> -((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-3-sulfonamida

[136] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto seleccionado de los Compuestos n.^{os} 1-82 en la Tabla 1, o una sal (por ejemplo, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico) de estos. En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto seleccionado de los Compuestos n.^{os} 1-56 en la Tabla 1, o una sal (por ejemplo, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico) de estos. En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto seleccionado de los Compuestos n.^{os} 57-82 en la Tabla 1, o una sal (por ejemplo, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico) de estos.

Métodos para sintetizar los compuestos

[137] Los compuestos de la presente divulgación se pueden elaborar mediante una variedad de métodos, que incluyen química estándar. Las vías de síntesis adecuadas se ilustran en los esquemas proporcionados en la presente.

[138] Los compuestos divulgados en la presente se pueden preparar mediante métodos conocidos en el campo técnico de la síntesis orgánica como se indica en parte mediante los esquemas de síntesis en la presente. En los esquemas descritos en la presente, se entiende que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se usan cuando es necesario de acuerdo con los principios o la química generales. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándares de síntesis orgánica (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son evidentes para las personas del oficio de nivel medio. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, debe coincidir con la preparación de compuestos divulgados en la presente.

[139] Las personas del oficio de nivel medio reconocerán si un estereocentro existe en los compuestos divulgados en la presente. En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación pueden existir como estereoisómeros enantioméricos o diastereoméricos. En consecuencia, la presente divulgación incluye estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis) e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Cuando un compuesto se desea como un enantiómero o diastereómero único, se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica o mediante resolución del producto final o cualquier intermediario conveniente. Por ejemplo, los compuestos enantioméricamente puros de la divulgación se pueden preparar usando bloques de construcción quirales enantioméricamente puros. De manera alternativa, las mezclas racémicas de los

compuestos finales o una mezcla racémica de un intermediario avanzado se pueden someter a una purificación quirál como se describe en la presente para obtener los intermediarios enantioméricamente puros o compuestos finales deseados. En los casos en donde un intermediario avanzado se purifica en sus enantiómeros individuales, cada enantiómero individual se puede llevar adelante por separado para obtener los compuestos enantioméricamente puros finales de la divulgación. La resolución del producto final, un intermediario o un material de inicio puede verse afectada mediante cualquier método adecuado conocido en el estado de la técnica. Ver, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds," por E. L. Eliel, S. H. Wilen y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

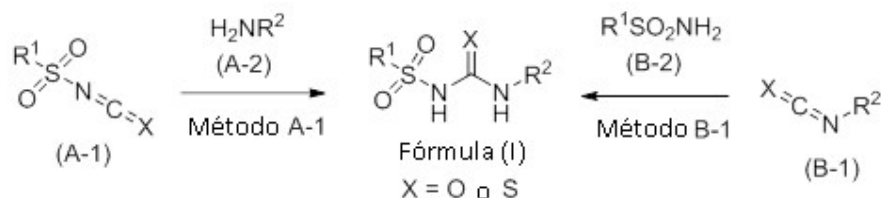
[140] Los compuestos descritos en la presente se pueden elaborar a partir de materiales de inicio disponibles en el comercio o sintetizar usando procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

Preparación de compuestos

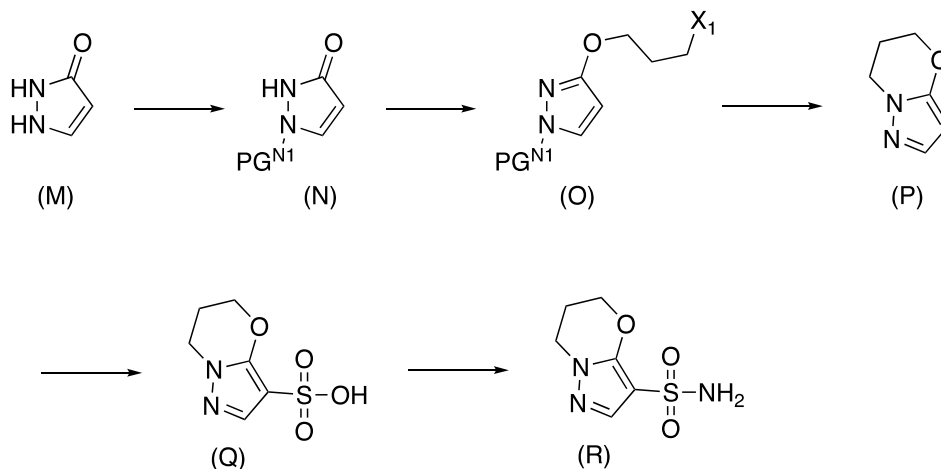
[141] A modo de ejemplo, los compuestos de la presente divulgación se pueden sintetizar de acuerdo con las etapas indicadas en los Esquemas generales 1 y 2 que comprenden ejemplos de secuencia para ensamblar compuestos de la divulgación. Los materiales de inicio están disponibles en el comercio o se elaboran mediante procedimientos conocidos en la literatura indicada o como se ilustran. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los métodos descritos en la presente.

[142] Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos generales indicados en el Esquema general 1. En el Método A-1, los compuestos divulgados son fácilmente accesibles a partir de la reacción de sulfonyl isocyanate o isothiocyanate (Compuesto A-1) y una amina (Compuesto A-2). En algunas formas de realización, el Compuesto A-2 se trata con una base en un solvente adecuado. Luego, el Compuesto A-1 se agrega a un Compuesto A-2. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahydrofuran o dichloromethane) a temperatura ambiente hasta reflujo.

[143] Con referencia continua al Esquema general 1, en el Método B-1, los compuestos de la presente divulgación son fácilmente accesibles a partir de la reacción de un isocyanate o isothiocyanate (Compuesto B-1) y una sulfonamide (Compuesto B-2). En algunas formas de realización, el Compuesto B-2 se trata con una base en un solvente adecuado. Luego, el Compuesto B-1 se agrega a un Compuesto B-2. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahydrofuran o dichloromethane) a temperatura ambiente hasta reflujo.

Esquema general 1

[144] El Esquema general 2 muestra una síntesis representativa de una porción R^1 .

Esquema general 2

[145] El Esquema general 2 muestra la preparación de un Compuesto (R), o una sal o solvato de este. En el Esquema general 2, X^1 es un halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo o fluro), sulfonato (por ejemplo, nosilato, tosilato o mesilato), nitrato, fosfato u otro grupo saliente adecuado, y $\text{PG}^{\text{N}1}$ es un grupo protector amino.

[146] El Compuesto (M) se protege para obtener el Compuesto (N). El Compuesto (N) luego se alquila para formar el Compuesto (O), por ejemplo, con una reacción de Mitsunobu. El Compuesto (O) se somete a desprotección y ciclación para formar el Compuesto (P). Luego, el Compuesto (P) se hace reaccionar con un reactivo de sulfonación para formar el Compuesto (Q). Luego, el Compuesto (Q) se activa (es decir, mediante cloración) y luego se hace reaccionar con una fuente de amoníaco para formar el Compuesto (R).

Composiciones farmacéuticas

[147] Los compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se pueden usar solos pero, en general, se administrarán en forma de una composición farmacéutica en donde uno o más de los compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico (ingrediente activo), están asociados a un

adyuvante o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de composiciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En algunas formas de realización, el compuesto, o sales, isómeros, profármacos y tautómeros de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, está en forma de un hidrato.

[148] Según el modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de alrededor de 0,05 a alrededor de 99 % en peso (porcentaje en peso), más en particular, de alrededor de 0,05 a alrededor de 80 % en peso, aun más en particular, de alrededor de 0,10 a alrededor de 70 % en peso y, aun más en particular, de alrededor de 0,10 a alrededor de 50 % en peso, de uno o más de los compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, donde todos los porcentajes se basan en la composición total.

[149] La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como se definieron anteriormente en la presente, asociados a un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[150] La presente divulgación también proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la presente divulgación que comprende mezclar uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como se definió anteriormente en la presente con un adyuvante, diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas de la divulgación también se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulado o recubrimiento.

[151] Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, formulados junto con uno o más portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Algunos ejemplos de materiales que pueden funcionar como portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus

derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol de etilo; y soluciones amortiguadoras de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición farmacéutica, según el criterio del formulador.

[152] Según la vía de administración prevista, las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden estar en una forma de dosificación sólida, semisólida o líquida, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación lenta, elíxires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, en algunos casos en dosis unitarias y en concordancia con las prácticas farmacéuticas convencionales. Estas vías pueden incluir administración sistémica o local, tal como las vías de administración oral, nasal, parenteral (por ejemplo, por inyección intravenosa (de bolo e infusión), intramuscular o subcutánea), transdérmica, vaginal, bucal, rectal o tópica (por ejemplo, en polvos, pomadas o gotas). Estas vías también pueden incluir de manera intracisternal, intraperitoneal, como una pulverización oral o nasal, o como una composición farmacéutica en aerosol líquido o polvo seco para inhalación. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica de la divulgación que comprende uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, es para administración oral. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica de la divulgación que comprende uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, es para administración intravenosa.

[153] Las formas de dosificación sólida para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista

farmacéutico, se pueden mezclar con al menos un excipiente o portador inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tal como un diluyente, agentes de relleno o extensores, aglutinantes, humectantes, agentes desintegrantes, agentes retardantes de solución, aceleradores de la absorción, agentes humectantes, absorbentes, lubricantes, un emulgente o agente dispersante, y/o un agente que mejora la absorción de los uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosis también puede comprender agentes amortiguadores.

[154] Las composiciones farmacéuticas sólidas de un tipo similar también se pueden usar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blanda y dura usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[155] Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en el campo de la formulación farmacéutica. De manera opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también puede tener una composición que libere los uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solo, o preferentemente, en una parte determinada del tubo intestinal, opcionalmente, de manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de embebido que se pueden usar incluyen ceras y sustancias poliméricas.

[156] Los uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indica en la presente. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos conocidos en el campo de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosis sólida, uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se pueden mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es habitual, sustancias adicionales diferentes de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros

auxiliares para formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la formas de dosis también pueden comprender agentes amortiguadores. De manera opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también puede tener una composición que libere los uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solo, o preferentemente, en una parte determinada del tubo intestinal, opcionalmente, de manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de embebido que se pueden usar pueden incluir ceras y sustancias poliméricas.

[157] Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden incluir emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Además de los uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en el estado de la técnica, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulgentes, tales como alcohol de etilo, alcohol de isopropilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de algodón, cacahuate, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de estos. Además de diluyentes inertes, las composiciones farmacéuticas orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes.

[158] Las composiciones farmacéuticas inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles que comprenden uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se pueden formular de acuerdo con el estado de la técnica conocido usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La composición farmacéutica inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable desde el punto de vista parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden usar se encuentran agua, solución de Ringer, lidocaína al 1 %, solución U.S.P. e isotónica de cloruro de sodio. Además, habitualmente se usan aceites estériles y fijos como medio de suspensión o solvente.

Con este fin, se puede usar cualquier aceite fijo suave, lo que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Asimismo, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la composición de inyectables.

[159] Las composiciones farmacéuticas inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o mediante la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones farmacéuticas sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usarlos.

[160] A fin de prolongar el efecto de uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, puede ser conveniente ralentizar la absorción del uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, desde inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa hidrosolubilidad. La velocidad de absorción del uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y su forma cristalina. De manera alternativa, la absorción retardada de uno o más compuestos divulgados administrados por vía parenteral, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se puede lograr al disolver o suspender el uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en un vehículo oleoso. Las formas inyectables de depósito se realizan al formar matrices microencapsuladas del uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. En función de la relación del uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, con respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen

poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las composiciones farmacéuticas inyectables de depósito también se pueden preparar al atrapar el uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

[161] Las composiciones farmacéuticas para administración rectal o vaginal también pueden ser supositorios que se pueden preparar al mezclar el uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, con excipientes o portadores adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o cera de supositorio, los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o cavidad vaginal y liberan el uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[162] El uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, también se pueden formular como un supositorio que se puede preparar de suspensiones o emulsiones grasas; mediante el uso de polialquilenglicoles tal como propilenglicol, como el portador.

[163] Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhaladores o parches. El uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se mezclan en condiciones estériles con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico y cualquier conservador o amortiguador que se requiera. También se contempla que las composiciones farmacéuticas oftálmicas, gotas para los oídos y similares están dentro del alcance de la presente divulgación.

[164] Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas,

ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.

[165] Uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, también se pueden formular para usar como polvos tópicos y pulverizaciones que pueden contener, además de uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos.

[166] Los parches transdérmicos tienen la ventaja agregada de proporcionar la administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden realizar al disolver o dispensar el compuesto en un medio adecuado. Los mejoradores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo de uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, a lo largo de la piel. La velocidad se puede controlar al proporcionar una membrana que controla la velocidad o al dispersar el uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en una matriz polimérica o gel.

[167] Las composiciones farmacéuticas de la divulgación también se pueden formular para la administración como un aerosol líquido o polvo seco inhalable. Las composiciones farmacéuticas de aerosol líquido se pueden nebulizar predominantemente en tamaños de partículas que se pueden administrar a los bronquiolos terminales y respiratorios. Las composiciones farmacéuticas de aerosol líquido y polvo seco inhalable se pueden administrar a través del árbol endobronquial a los bronquiolos terminales y eventualmente al tejido parenquimatoso.

[168] Las composiciones farmacéuticas aerosolizadas de la divulgación se pueden administrar mediante el uso de un dispositivo formador de aerosoles, tal como una placa porosa vibradora a chorro o un nebulizador ultrasónico, seleccionado para posibilitar la formación de partículas de aerosol que tienen un diámetro promedio mediano de masa, predominantemente de 1 a 5 μm . Además, la composición farmacéutica puede tener fuerza iónica de osmolaridad y concentración de cloruro equilibradas, y el volumen aerosolizable más pequeño capaz de administrar una dosis eficaz del uno o más compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista

farmacéutico. De manera adicional, la composición farmacéutica aerosolizada no puede afectar de manera negativa la funcionalidad de las vías aéreas y no provoca efectos secundarios no deseados.

[169] Los dispositivos de aerosolización adecuados para la administración de composiciones farmacéuticas en aerosol de la divulgación incluyen, por ejemplo, placa porosa vibradora a chorro o nebulizadores ultrasónicos e inhaladores de polvo seco energizados, que pueden nebulizar la composición farmacéutica de la divulgación en un tamaño de partícula de aerosol, predominantemente en el rango de tamaño de 1-5 μm . Predominantemente, en esta solicitud significa que al menos 70 % pero, de manera opcional, más de 90 % de todas las partículas de aerosol generadas tienen un rango de 1 a 5 μm . Un nebulizador a chorro funciona mediante presión de aire para romper una solución líquida en gotas de aerosol. Los nebulizadores de placa porosa vibradora funcionan mediante el uso de un aspirador sónico producido por una placa porosa que vibra rápidamente para extruir una gota de solvente a través de una placa porosa. Un nebulizador ultrasónico funciona mediante un cristal piezoeléctrico que rompe un líquido en gotas de aerosol más pequeñas. Están disponibles una variedad de dispositivos adecuados, que incluyen, por ejemplo, nebulizadores de placa porosa vibradora AeroNeb y AeroDose (AeroGen, Inc., Sunnyvale, Calif.), nebulizadores Sidestream7 (Medic-Aid Ltd., West Sussex, Inglaterra), nebulizadores a chorro Pari LC7 y Pari LC Star7 (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va.), y nebulizadores ultrasónicos Aerosonic (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Alemania) y $\mu\text{LtraAire7}$ (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Ill.).

Métodos de uso

[170] Los compuestos divulgados, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y composiciones pueden ser útiles como productos farmacéuticos, como se analiza en la presente.

[171] La presente divulgación proporciona métodos para tratar un trastorno que incluyen la etapa de administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente divulgación, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para tratar de este modo el trastorno en un sujeto que lo necesita.

[172] La presente divulgación proporciona métodos para tratar un trastorno que incluyen la etapa de administrar una cantidad eficaz de una o más composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para tratar de este modo el trastorno en un sujeto que lo necesita.

[173] La presente divulgación proporciona uno o más compuestos de la presente divulgación, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o una o más composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para usar en el tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesita.

[174] La presente divulgación proporciona el uso de uno o más compuestos de la presente divulgación, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesita. La presente divulgación también proporciona el uso de uno o más compuestos de la presente divulgación, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesita, en donde el trastorno es sensible a la inhibición de inflammasoma.

[175] La presente divulgación proporciona el uso de una o más composiciones de la presente divulgación para el tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesita. La presente divulgación también proporciona el uso de una o más composiciones de la presente divulgación para el tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesita, en donde el trastorno es sensible a la inhibición de inflammasoma.

[176] La presente divulgación proporciona el uso de uno o más compuestos de la presente divulgación, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno. La presente divulgación también proporciona el uso de uno o más compuestos de la presente divulgación, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que es sensible a la inhibición de inflammasoma.

[177] La presente divulgación proporciona el uso de una o más composiciones de la presente divulgación en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno. La presente divulgación también proporciona el uso de una o más composiciones de la presente divulgación en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que es sensible a la inhibición de inflammasoma.

[178] La presente divulgación proporciona el uso de uno o más compuestos de la presente divulgación, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como un

medicamento para el tratamiento de un trastorno.

[179] La presente divulgación proporciona el uso de una o más composiciones de la presente divulgación como un medicamento para el tratamiento de un trastorno.

[180] En algunas formas de realización, el trastorno es aquel que es sensible a la inhibición de la activación de un inflamasoma. En algunas formas de realización, el trastorno es aquel que es sensible a la inhibición de la activación del inflamasoma NLRP3.

[181] De acuerdo con algunas formas de realización, uno o más compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas de la presente divulgación son útiles como inhibidores específicos de NLRP3.

[182] En algunas formas de realización, el trastorno es sensible a la modulación de una o más de IL-6, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-22, IL-33 y células Th17. En algunas formas de realización, el trastorno es sensible a la modulación de uno o más de IL-1 β e IL-18.

[183] En algunas formas de realización, la modulación es inhibición de una o más de IL-6, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-22 e IL-33. En algunas formas de realización, la modulación es inhibición de una o más de IL-1 β e IL-18.

[184] En algunas formas de realización, la modulación de células Th17 se realiza mediante la inhibición de la producción y/o secreción de IL-17.

[185] En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno del sistema inmunitario, sistema cardiovascular, sistema endocrino, sistema gastrointestinal, sistema renal, sistema respiratorio, sistema nervioso central, o es un cáncer u otra neoplasia, o es causado por un patógeno o está asociado a este.

[186] Cabe destacar que las formas de realización generales definidas de acuerdo con amplias categorías de trastornos no son mutuamente exclusivas. En este sentido, cualquier trastorno particular se puede categorizar de acuerdo con más de una de las formas de realización generales divulgadas en la presente. Un ejemplo no limitativo es la diabetes de tipo I, que es una enfermedad autoinmunitaria y una enfermedad del sistema endocrino.

[187] En algunas formas de realización, el trastorno es del sistema inmunitario. En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmunitario.

[188] En algunas formas de realización, el trastorno es del hígado.

[189] En algunas formas de realización, el trastorno es del pulmón.

[190] En algunas formas de realización, el trastorno es de la piel.

[191] En algunas formas de realización, el trastorno es del sistema cardiovascular.

[192] En algunas formas de realización, el trastorno es un cáncer, tumor u otra neoplasia. Como se usa en la presente, los tipos de cáncer, tumores y neoplasias se refieren a trastornos, o a células o tejidos asociados a los trastornos, que se caracterizan por la proliferación celular anormal o anómala, diferenciación y/o migración a menudo acompañadas de un fenotipo molecular anormal o anómala que incluye una o más mutaciones genéticas u otros cambios genéticos asociados a oncogénesis, expresión de marcadores tumorales, pérdida de actividad o expresión de supresor tumoral y/o expresión de marcador de superficie celular anormal o anómala. En algunas formas de realización, los tipos de cáncer, tumores y neoplasias pueden incluir sarcomas, linfomas, leucemias, tumores sólidos, blastomas, gliomas, carcinomas, melanomas y tipos de cáncer metastásicos, aunque sin limitación a estos. Se puede encontrar un listado más exhaustivo de tipos de cáncer, tumores y neoplasias en el sitio web del Instituto Nacional del Cáncer <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist>, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

[193] En algunas formas de realización, el trastorno es del sistema renal.

[194] En algunas formas de realización, el trastorno es del tubo gastrointestinal.

[195] En algunas formas de realización, el trastorno es del sistema respiratorio.

[196] En algunas formas de realización, el trastorno es del sistema endocrino.

[197] En algunas formas de realización, el trastorno es del sistema nervioso central (SNC).

[198] En algunas formas de realización, el trastorno es causado por un patógeno, o está asociado a este. El patógeno puede ser un virus, una bacteria, un protista, un gusano o un hongo o cualquier otro organismo capaz de infectar a un mamífero, aunque sin limitación a estos.

[199] Los ejemplos no limitativos de virus incluyen el virus de la influenza, el citomegalovirus, el virus Epstein Barr, el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), alfavirus tales como virus del chicunguña y del río Ross, flavivirus tales como virus del dengue, virus del Zika y papilomavirus, aunque no se limitan a estos.

[200] Los ejemplos no limitativos de bacterias patógenas incluyen *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Hemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Shigella dysenteriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *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* y *Yersinia pestis*, aunque no se limitan a estas.

[201] Los ejemplos no limitativos de protistas incluyen *Plasmodium*, *Babesia*, *Giardia*, *Entamoeba*, *Leishmania* y *Trypanosoma*, aunque no se limitan a estos.

[202] Los ejemplos no limitativos de gusanos incluyen helmintos que incluyen esquistosomas, nematodos, cestodos y trematodos, aunque no se limitan a estos.

[203] Los ejemplos no limitativos de hongos incluyen las especies *Candida* y *Aspergillus*, aunque no se limitan a estos.

[204] En algunas formas de realización, el trastorno se selecciona de un grupo que consiste en: inflamación constitutiva que incluye un síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS): síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) y enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID); una enfermedad autoinflamatoria: fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), deficiencia de mevalonato quinasa (MKD), síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica (HIDS), deficiencia del antagonista de receptor de interleucina 1 (DIRA), síndrome de Majeed, artritis piógena, pioderma gangrenosa y acné (PAPA), haploinsuficiencia de A20 (HA20), artritis granulomatosa pediátrica (PGA), desregulación inmunitaria y deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 (PLAID), autoinflamación, desregulación inmunitaria y deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 (APLAID), anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de linfocitos B, fiebres periódicas y retraso del desarrollo (SIFD); síndrome de Sweet; osteomielitis crónica no bacteriana (CNO); osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO) y síndrome de sinovitis; acné; pustulosis; hiperostosis; osteítis (SAPHO); una enfermedad autoinmunitaria que incluye esclerosis múltiple (MS), diabetes de tipo 1, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren y síndrome de Schnitzler; una enfermedad respiratoria que incluye fibrosis pulmonar idiopática (IPF), trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma resistente a esteroides, asbestosis, silicosis y fibrosis quística; una enfermedad del sistema nervioso central que incluye enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Huntington, malaria cerebral y lesión cerebral a partir de meningitis neumocócica; una enfermedad metabólica que incluye diabetes de tipo 2, aterosclerosis, obesidad, gota y pseudogota; una enfermedad ocular que incluye aquella del epitelio ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD),

infección de la córnea, uveítis y ojo seco; una enfermedad renal que incluye enfermedad renal crónica, nefropatía por oxalato y nefropatía diabética; una enfermedad hepática que incluye esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad hepática alcohólica; una reacción inflamatoria en la piel que incluye hipersensibilidad de contacto y quemaduras causadas por el sol; una reacción inflamatoria en las articulaciones, osteoartritis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de inicio en la adultez, policondritis recidivante; una infección viral que incluye alfavirus (chicunguña, del río Ross) y flavivirus (virus del dengue y del Zika), gripe y VIH; hidradenitis supurativa (HS) y otras enfermedades cutáneas que forman quistes; cáncer que incluye metástasis de cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, síndrome mielodisplásico y leucemia; polimiositis; apoplejía; infarto de miocardio; enfermedad del injerto contra el huésped; hipertensión; colitis; infección por helmintos; infección bacteriana; aneurisma de aorta abdominal; cicatrización; depresión; estrés psicológico; pericarditis que incluye síndrome de Dressler; lesión isquémica por revascularización; y cualquier trastorno en el que se determina que un individuo tiene una línea germinal o mutación somática no silenciosa en NLRP3.

[205] En algunas formas de realización, el trastorno es un síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS).

[206] En algunas formas de realización, el trastorno es aterosclerosis.

[207] En un ejemplo no limitativo de aquellos descritos, el trastorno que se trata es NASH. La activación del inflamasoma NLRP3 es central para el reclutamiento inflamatorio en NASH, y la inhibición de NLRP3 puede prevenir y revertir la fibrosis hepática. Uno o más compuestos, o sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, al interrumpir la función de inflamasomas NLRP3 en el tejido hepático, pueden generar reducciones histológicas en la inflamación hepática, reclutamiento disminuido de macrófagos y neutrófilos y supresión de activación de NF- κ B. La inhibición de NLRP3 puede reducir la expresión hepática de pro-IL-1 β y los niveles de IL-1 β , IL-6 y MCP-1 en circulación y hepáticos normalizados y, de este modo, asistir en el tratamiento del trastorno.

[208] En otro ejemplo no limitativo de aquellos descritos, el trastorno que se trata es asma resistente a esteroides grave (SSR). Las infecciones respiratorias inducen un eje de señalización de inflamasoma NLRP3/caspasa-1/IL-1 β en los pulmones que promueve el asma SSR. El inflamasoma NLRP3 recluta, y activa, pro-caspasa-1 para inducir las respuestas de IL-1 β . Las respuestas de IL-1 β inducida por inflamasoma NLRP3 son, por ende, importantes en el control de infecciones; sin embargo, la

activación en exceso da como resultado una inflamación anómala y se la ha asociado a la patogenia de asma SSR y COPD. La administración de uno o más compuestos, o sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas de la presente divulgación que actúan sobre procesos de enfermedades específicos, es más atractiva desde el punto de vista terapéutico que las respuestas inflamatorias inhibitorias de manera no específica con esteroides o IL-1 β . La actuación sobre el eje de señalización de inflammasoma NLRP3/caspasa-1/IL-1 β con uno o más compuestos, o sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, por lo tanto, puede ser útil en el tratamiento de asma SSR y otras afecciones inflamatorias resistentes a esteroides.

[209] En otro ejemplo no limitativo de aquellos descritos, el trastorno que se trata es enfermedad de Parkinson. El Parkinson es el trastorno motor neurodegenerativo más común y se caracteriza por una pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas, acompañada de la acumulación de α -sinucleína (Syn) plegada de manera incorrecta en cuerpos de Lewy, que son características distintivas patológicas de la enfermedad. La neuroinflamación crónica de microglía es evidente tempranamente en la enfermedad, y se propuso que impulsa la patología.

[210] Se postula un rol central para NLRP3 de microglía en la progresión de Parkinson. El inflammasoma NLRP3 se activa mediante Syn fibrilar a través de un mecanismo dependiente de quinasa Syk, y también ocurre en ausencia de la patología de Syn en las etapas tempranas de la degeneración dopaminérgica, e impulsa la pérdida neuronal. Uno o más compuestos, o sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden bloquear la activación de inflammasoma NLRP3 mediante Syn fibrilar o disfunción mitocondrial y, de este modo, conferir neuroprotección eficaz del sistema dopaminérgico nigroestriatal y asistir con el tratamiento del Parkinson.

[211] En algunas formas de realización, el método trata un trastorno, que incluye, entre otros, una infección bacteriana, una infección viral, una infección fúngica, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad celíaca, colitis, hiperplasia intestinal, cáncer, síndrome metabólico, obesidad, artritis reumatoide, enfermedad hepática, fibrosis hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso, gota, lupus, nefritis lúpica, enfermedad de Crohn, IBD (enfermedad intestinal inflamatoria), síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasia mieloproliferativa (MPN), enfermedad del

hígado graso no alcohólica (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[212] En algunas formas de realización, el trastorno se selecciona de un grupo que consiste en: NASH (esteatohepatitis no alcohólica); síndrome mielodisplásico (MDS); neoplasia mieloproliferativa (MPN); CAPS (síndromes periódicos asociados a criopirina); IPF (fibrosis pulmonar idiopática); MI (R/I) (infarto de miocardio y lesión por revascularización); gota; I/O (inmunooncología); asma; IBD (enfermedad intestinal inflamatoria); fibrosis renal; enfermedad de Still de inicio en la adultez; artritis idiopática juvenil sistémica; síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral (TRAPS); fiebre mediterránea familiar (FMF) resistente a colchicina; síndrome de hiper IgD (HIDS)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD); traumatismo craneoencefálico; enfermedad de Parkinson; acné inflamatorio moderado a grave; uveítis no infecciosa (NIU) no anterior aguda; AD (enfermedad de Alzheimer); EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); sepsis; MS (esclerosis múltiple); enfermedad de Behcet; enfermedad de Crohn; RA (artritis reumatoide); osteoartritis erosiva; T1D (diabetes de tipo 1); T2D (diabetes de tipo 2); obesidad; osteoporosis; fibrosis quística; enfermedad hepática alcohólica; envejecimiento; HCC (carcinoma hepatocelular); depresión; endometriosis; pioderma gangrenosa ("PG"), una rara enfermedad cutánea ulcerosa; lupus, nefritis lúpica; epilepsia; apoplejía isquémica; sordera; enfermedad de células falciformes; SLE (lupus eritematoso sistémico); y lesión de la médula espinal.

[213] En algunas formas de realización, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en lupus, nefritis lúpica, síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), síndromes mielodisplásicos (MDS), gota, neoplasias mieloproliferativas (MPN), aterosclerosis, enfermedad de Crohn y enfermedad intestinal inflamatoria (IBD).

[214] En algunas formas de realización, el trastorno es gota.

[215] En algunas formas de realización, el trastorno es lupus.

[216] En algunas formas de realización, el trastorno es nefritis lúpica.

[217] En algunas formas de realización, el trastorno es enfermedad de Crohn.

[218] En algunas formas de realización, el trastorno es IBD (enfermedad intestinal inflamatoria).

[219] En algunas formas de realización, el trastorno es MDS (síndrome mielodisplásico).

[220] En algunas formas de realización, el trastorno es MPN (neoplasias mieloproliferativas).

[221] Para los usos terapéuticos mencionados en la presente, la dosificación administrada variará con el uno o más compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo,

hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas empleadas, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del uno o más compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, de la presente divulgación, de ser inhalada, puede estar en el rango de alrededor de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a alrededor de 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$). De manera alternativa, si el uno o más compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se administran por vía oral, entonces la dosis diaria del uno o más compuestos de la presente invención puede estar en el rango de alrededor de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a alrededor de 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

[222] Sin embargo, cabe destacar que el uso diario total del uno o más compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y composiciones farmacéuticas de la presente divulgación lo decidirá el médico tratante dentro del alcance del criterio médico aceptable. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición farmacéutica específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o por coincidencia con el compuesto específico empleado; y factores similares conocidos en las artes médicas. Un médico o veterinario del oficio de nivel medio puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz del uno o más compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente que se requiere para tratar, contrarrestar o interrumpir el progreso del trastorno.

Tratamiento conjunto

[223] En algunas formas de realización, uno o más compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o las composiciones farmacéuticas descritas en

la presente se pueden usar solas o juntas, o administrar conjuntamente, o usar en combinación, con un agente terapéutico o una composición farmacéutica conocidos. Administración conjunta o usado en combinación se puede referir a cualquier forma de administración de dos o más compuestos o composiciones farmacéuticas diferentes, de modo que el segundo compuesto o composición farmacéutica se administra mientras que el compuesto o composición farmacéutica administrados previamente aún tiene eficacia en el cuerpo. Por ejemplo, los compuestos o composiciones farmacéuticas diferentes se pueden administrar en la misma formulación o en una formulación separada, de manera simultánea, secuencial, o mediante administración separada de los componentes individuales del tratamiento. En algunas formas de realización, los diferentes compuestos o composiciones farmacéuticas se pueden administrar con una separación entre sí de una hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas o una semana. Por lo tanto, un individuo que recibe tal tratamiento puede beneficiarse de un efecto combinado de diferentes compuestos o composiciones farmacéuticas.

[224] En algunas formas de realización, uno o más de los compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas de la divulgación se usan en combinación con uno o más de otros compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas de la divulgación en los métodos o usos de la divulgación. En algunas de tales formas de realización, la combinación de uno o más de otros compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas de la divulgación se usa en un método para tratar uno o más de los trastornos enumerados en la presente.

[225] En algunas formas de realización, las combinaciones de uno o más compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, o combinaciones de otros agentes o composiciones farmacéuticas conocidos y uno o más compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, se formulan en composiciones farmacéuticas y medicamentos que son útiles en los métodos y usos de la divulgación. La divulgación también proporciona el uso de tales combinaciones para tratar uno o más de los

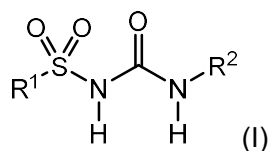
trastornos enumerados en la presente.

[226] En algunas formas de realización de la divulgación, uno o más compuestos, y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), isómeros, profármacos y tautómeros de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o composiciones farmacéuticas de la divulgación se administran en una dosis subterapéutica, en donde una dosis subterapéutica es una dosis que sería insuficiente para tratar uno de los trastornos enumerados en la presente si se administra sola.

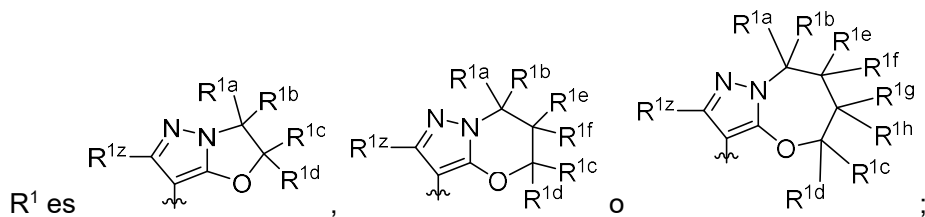
Formas de realización de ejemplo

[227] Algunas formas de realización de la presente divulgación son las siguientes Formas de realización I.

[228] Forma de realización I-1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I),



o una sal, solvato, isómero, profármaco o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:



R^{1z} es H, D, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^{7a}$, $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{7b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{7b}\text{R}^{8b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{7b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{7b}$, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{R}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{OR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{NR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{S(O)}_2\text{R}^{8a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenilo}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquinilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenilo}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cicloalquenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquinilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, $-\text{CN}$, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{7b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{7b}\text{R}^{8b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{7b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{7b}$, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{R}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{OR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C(O)}\text{NR}^{8a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{S(O)}_2\text{R}^{8a}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$, C_6arilo , heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} y R^{1h} se selecciona independientemente de H, D, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^{11a}$, $-\text{OR}^{11a}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{P(O)}\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C(O)}\text{NR}^{12a}$,

$-\text{NR}^{11a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno, $\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalqueno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquino, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno, $\text{C}_4\text{-C}_8$ cicloalqueno, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquino, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}^{11a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{11b}\text{R}^{12b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11b}$, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12a}$, $-\text{NR}^{11a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12a}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; o

dos de los siguientes grupos, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^{1g} y R^{1h} , cuando están presentes, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo o un heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo y heterociclilo de 3-7 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}^{13a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{13b}\text{R}^{14b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13b}$, $-\text{NR}^{13a}\text{R}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14a}$, $-\text{NR}^{13a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14a}$ y $-\text{NR}^{13a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14a}$; o

dos grupos geminales R^{1a} y R^{1b} ; R^{1c} y R^{1d} ; R^{1e} y R^{1f} ; o R^{1g} y R^{1h} , cuando están presentes, pueden formar un grupo oxo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares o $-\text{NR}^{2g}\text{R}^{2h}$; en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno, oxo, $-\text{OR}^{23a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{23b}\text{R}^{24b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{23b}$, $-\text{NR}^{23a}\text{R}^{24a}$, $-\text{NR}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{24a}$, $-\text{NR}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24a}$, $-\text{NR}^{23a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24a}$, $-\text{NR}^{23a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24a}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^{2g} y R^{2h} es independientemente H, D, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno, oxo, $-\text{OR}^{21a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{21b}\text{R}^{22b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21b}$, $-\text{NR}^{21a}\text{R}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22a}$, $-\text{NR}^{21a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22a}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de

3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

R^{7a} , R^{8a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{13a} , R^{14a} , R^{21a} , R^{22a} , R^{23a} y R^{24a} son independientemente, en cada caso, H, D, C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alquenilo, C_2 - C_8 alquinilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_4 - C_8 cicloalquenilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alquenilo, C_2 - C_8 alquinilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_4 - C_8 cicloalquenilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, -OH, -O- C_1 - C_6 alquilo, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 alquilo), -N(C_1 - C_6 alquilo)₂, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; y

R^{7b} , R^{8b} , R^{11b} , R^{12b} , R^{13b} , R^{14b} , R^{21b} , R^{22b} , R^{23b} y R^{24b} son independientemente, en cada caso, H, D, -OH, -O(C_1 - C_6 alquilo), -NH₂, -NH(C_1 - C_6 alquilo), -N(C_1 - C_6 alquilo)₂, -NHS(O)₂CH₃, C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alquenilo, C_2 - C_8 alquinilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_4 - C_8 cicloalquenilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alquenilo, C_2 - C_8 alquinilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_4 - C_8 cicloalquenilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros son independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en D, -CN, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, -OH, -O- C_1 - C_6 alquilo, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 alquilo), -N(C_1 - C_6 alquilo)₂, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros.

[229] Forma de realización I-2. El compuesto de la Forma de realización I-1, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 es C_1 - C_6 alquilo.

[230] Forma de realización I-3. El compuesto de la Forma de realización I-1, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 es C_3 - C_{10} cicloalquilo.

[231] Forma de realización I-4. El compuesto de la Forma de realización I-3, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 es C_5 cicloalquilo, C_6 cicloalquilo o C_7 cicloalquilo.

[232] Forma de realización I-5. El compuesto de la Forma de realización I-1, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 es heterociclilo de 5-7 miembros.

[233] Forma de realización I-6. El compuesto de la Forma de realización I-1, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 es heteroarilo de 5 miembros.

[234] Forma de realización I-7. El compuesto de la Forma de realización I-5, o

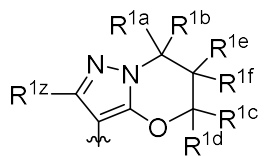
una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el heteroarilo de 5 miembros contiene 2 nitrógenos.

[235] Forma de realización I-8. El compuesto de la Forma de realización I-1, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 es heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares.

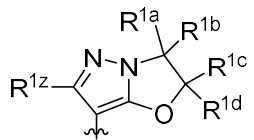
[236] Forma de realización I-9. El compuesto de la Forma de realización I-7, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 es el heteroarilo de 6 miembros que contiene 6-11 átomos anulares contiene 2 nitrógenos.

[237] Forma de realización I-10. El compuesto de la Forma de realización I-1, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^2 es $-NR^{2g}R^{2h}$.

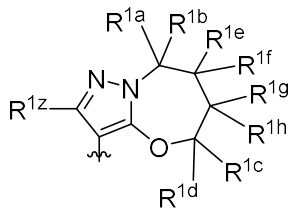
[238] Forma de realización I-11. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-10, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 es



[239] Forma de realización I-12. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-10, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 es

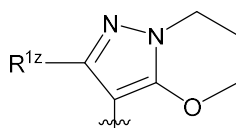


[240] Forma de realización I-13. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-10, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 es

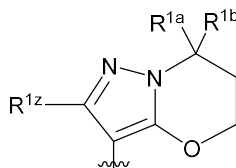


[241] Forma de realización I-14. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables

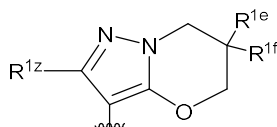
desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 es



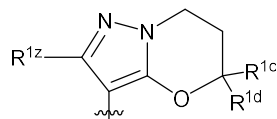
[242] Forma de realización I-15. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 es



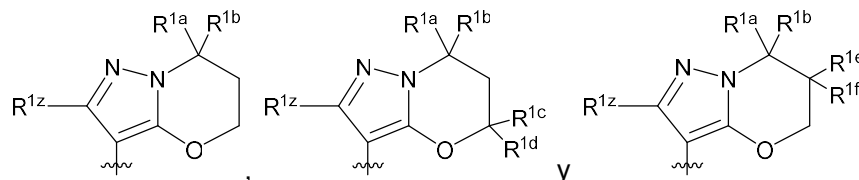
[243] Forma de realización I-16. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 es



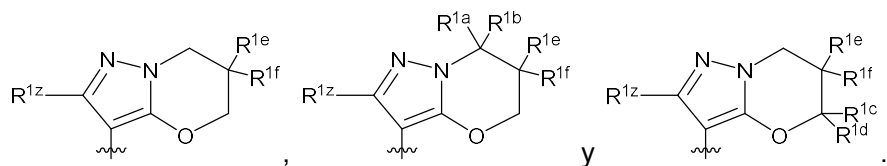
[244] Forma de realización I-17. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 es



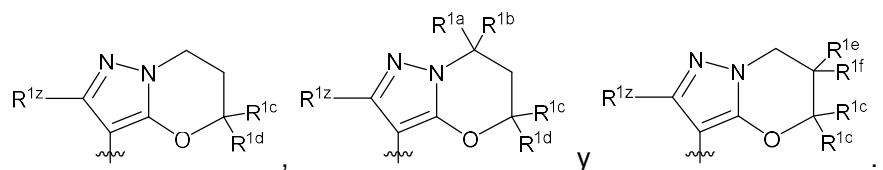
[245] Forma de realización I-18. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



[246] Forma de realización I-19. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en

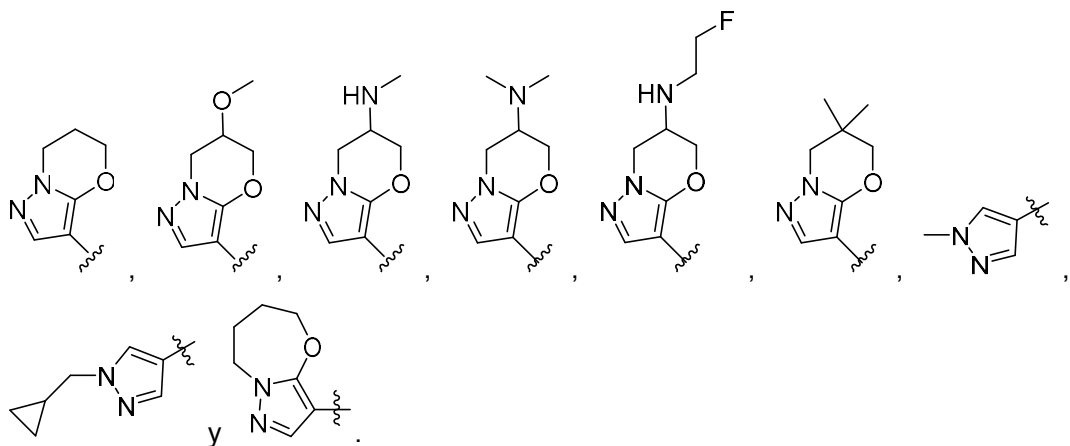


[247] Forma de realización I-20. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en

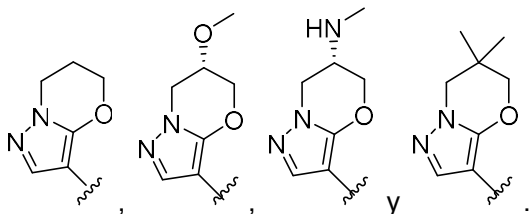


[248] Forma de realización I-21. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-20, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1z} es H.

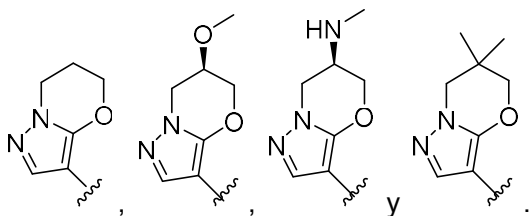
[249] Forma de realización I-22. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



[250] Forma de realización I-23. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



[251] Forma de realización I-24. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



[252] Forma de realización I-25. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-13, I-15 y I-18 a I-21, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1a} y R^{1b} son independientemente H, halógeno, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros.

[253] Forma de realización I-26. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-13 e I-17 a I-21, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1c} y R^{1d} son independientemente H, halógeno, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros.

[254] Forma de realización I-27. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, I-13, I-16 e I-18 a I-21, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1e} y R^{1f} son independientemente H, halógeno, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros.

[255] Forma de realización I-28. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-10, I-13 e I-21, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este

aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1g} y R^{1h} son independientemente H, halógeno, $-OR^{11a}$, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_6 arilo, heterociclilo de 3-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros.

[256] Forma de realización I-29. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-13, I-15 e I-18 a I-21, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1a} y R^{1b} son independientemente H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

[257] Forma de realización I-30. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-13, I-15 e I-18 a I-21, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1a} y R^{1b} son independientemente H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

[258] Forma de realización I-31. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-13 e I-17 a I-21, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1c} y R^{1d} son independientemente H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

[259] Forma de realización I-32. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-13 e I-17 a I-21, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1c} y R^{1d} son independientemente H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

[260] Forma de realización I-33. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, I-13, I-16 e I-18 a I-21, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1e} y R^{1f} son independientemente H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

[261] Forma de realización I-34. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, I-13, I-16 e I-18 a I-21, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1e} y R^{1f} son independientemente H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

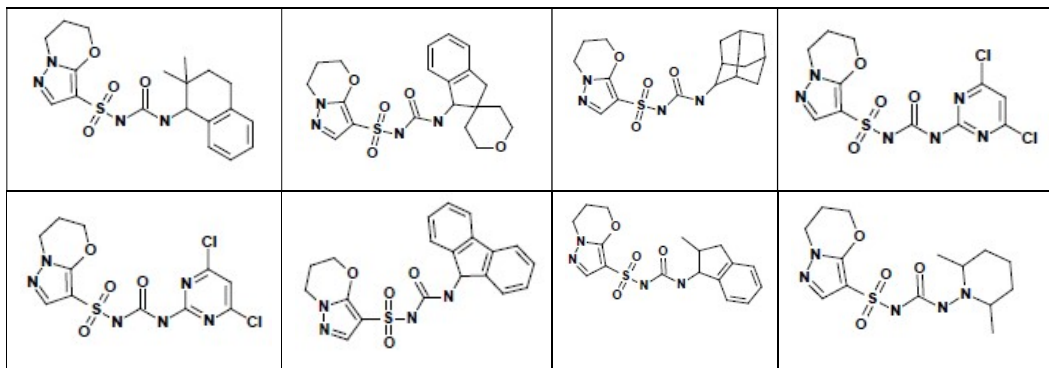
[262] Forma de realización I-35. El compuesto de cualquiera de las Formas de

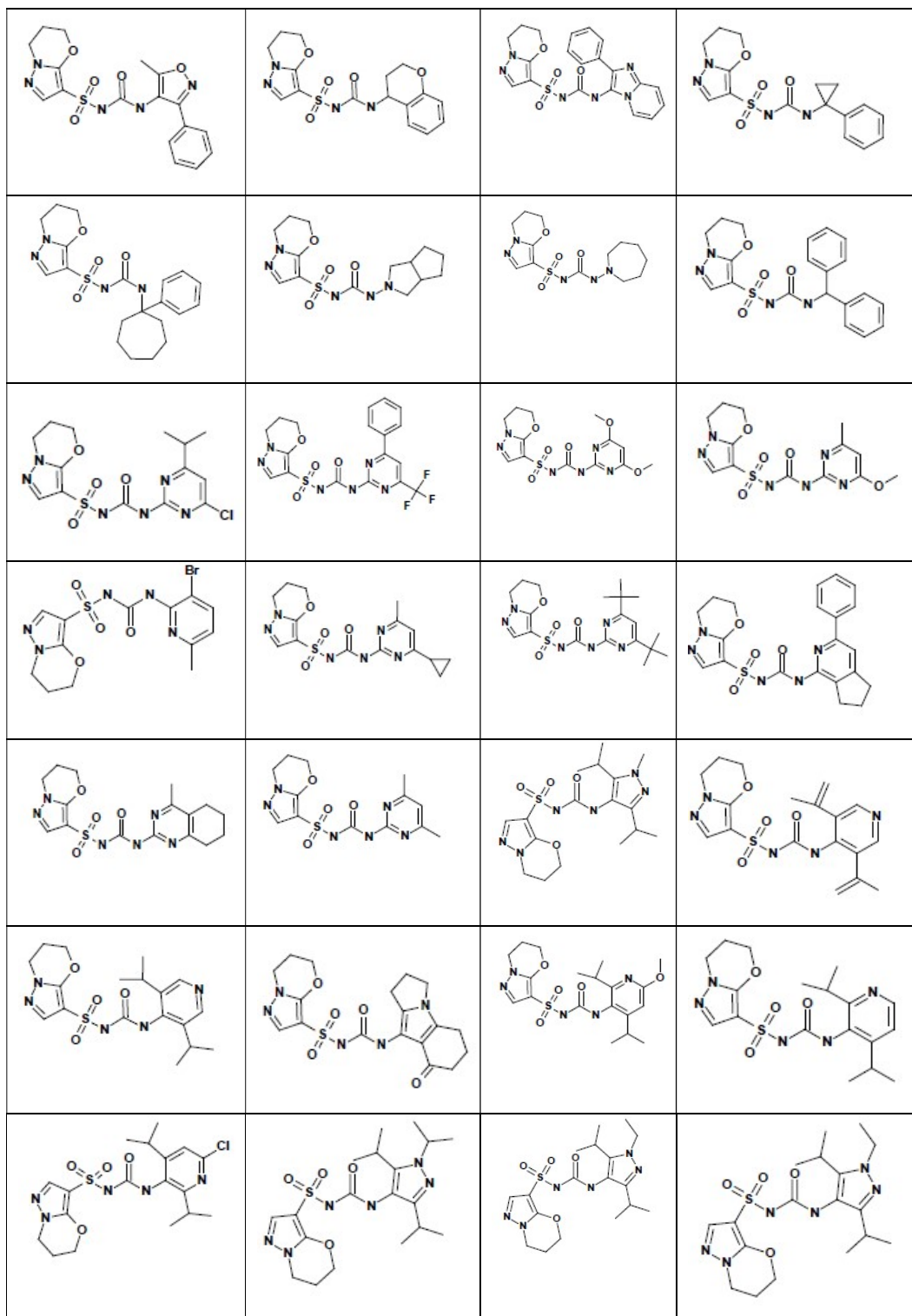
realización I-1 a I-10, I-13 e I-21, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1g} y R^{1h} son independientemente H, $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o heterociclilo de 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)R^{11b}$, $-P(O)R^{11b}R^{12b}$, $-S(O)_2R^{11b}$, $-S(O)R^{11b}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

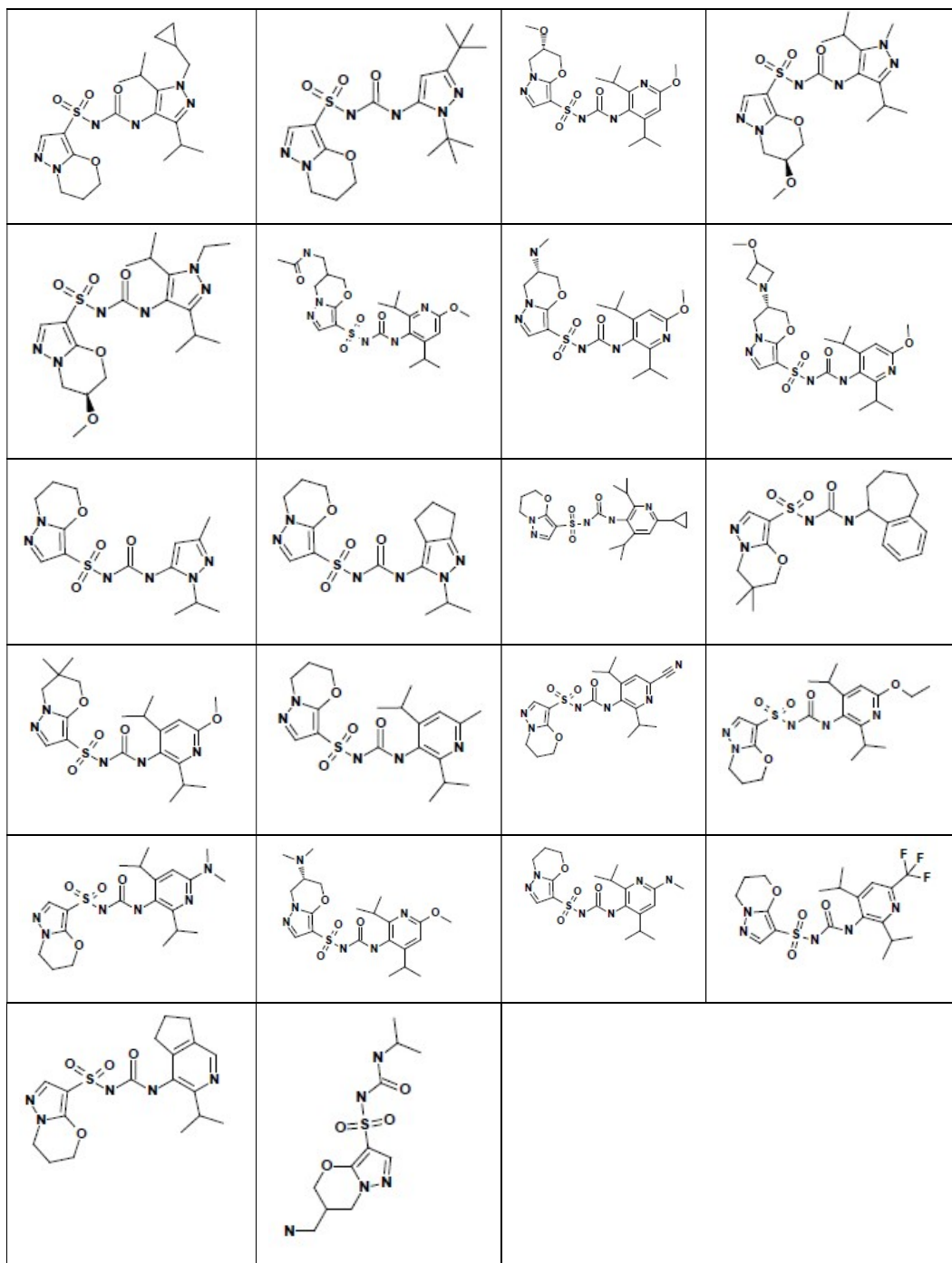
[263] Forma de realización I-36. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-10, I-13 e I-21, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^{1g} y R^{1h} son independientemente H, $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$, $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$, C_1 - C_6 alquilo o un heterociclilo de a 3-7 miembros; en donde el C_1 - C_6 alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$; y en donde el heterociclilo de 3-7 miembros es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^{11a}R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)R^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)OR^{12a}$, $-NR^{11a}C(O)NR^{12a}$ y $-NR^{11a}S(O)_2R^{12a}$.

[264] Forma de realización I-37. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-29 a I-36, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el heterociclilo de 3-7 miembros contiene un nitrógeno.

[265] Forma de realización I-38. El compuesto de la Forma de realización I-1, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en







[266] Forma de realización I-39. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-38, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[267] Forma de realización I-40. Un método de tratamiento de un trastorno que es sensible a la inhibición de inflammasoma, que comprende administrar una cantidad

eficaz de un compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-38 para tratar de este modo el trastorno en un sujeto que lo necesita.

[268] Forma de realización I-41. El método de la Forma de realización I-40, en donde el trastorno es aquel que es sensible a la inhibición de la activación del inflammasoma NLRP3.

[269] Forma de realización I-42. El método de la Forma de realización I-40 o I-41, en donde el trastorno es sensible a la modulación de una o más de IL-6, IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-37, IL-22, IL-33 y células Th17.

[270] Forma de realización I-43. El método de la Forma de realización I-40 o I-41, en donde el trastorno es sensible a la modulación de una o más de IL-1 β e IL-18.

[271] Forma de realización I-44. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno es un trastorno del sistema inmunitario.

[272] Forma de realización I-45. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno es un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmunitario.

[273] Forma de realización I-46. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno es un trastorno del hígado.

[274] Forma de realización I-47. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno es un trastorno del pulmón.

[275] Forma de realización I-48. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno es un trastorno de la piel.

[276] Forma de realización I-49. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno es un trastorno del sistema cardiovascular.

[277] Forma de realización I-50. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno es un cáncer, tumor u otra neoplasia.

[278] Forma de realización I-51. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno es un trastorno del sistema renal.

[279] Forma de realización I-52. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno es un trastorno del tubo gastrointestinal.

[280] Forma de realización I-53. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno es un trastorno del sistema respiratorio.

[281] Forma de realización I-54. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno es un trastorno del sistema endocrino.

[282] Forma de realización I-55. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno es un trastorno del sistema nervioso

central (SNC).

[283] Forma de realización I-56. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en inflamación constitutiva, los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), enfermedades autoinflamatorias, fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), deficiencia de mevalonato quinasa (MKD), síndrome de hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica (HIDS), deficiencia del antagonista de receptor de interleucina 1 (DIRA), síndrome de Majeed, artritis piógena, pioderma gangrenosa y acné (PAPA), haploinsuficiencia de A20 (HA20), artritis granulomatosa pediátrica (PGA), desregulación inmunitaria y deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 (PLAID), autoinflamación, desregulación inmunitaria y deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 (APLAID), anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de linfocitos B, fiebres periódicas, retraso del desarrollo (SIFD), síndrome de Sweet, osteomielitis crónica no bacteriana (CNO), osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO) y síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis (SAPHO), enfermedades autoinmunitarias que incluyen esclerosis múltiple (MS), diabetes de tipo 1, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren, síndrome de Schnitzler, enfermedades respiratorias, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma resistente a esteroides, asbestosis, silicosis, fibrosis quística, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Huntington, malaria cerebral, lesión cerebral a partir de meningitis neumocócica, enfermedades metabólicas, diabetes de tipo 2, aterosclerosis, obesidad, gota, pseudogota, enfermedad ocular, enfermedad del epitelio ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), infección de la córnea, uveítis, ojo seco, enfermedad renal, enfermedad renal crónica, nefropatía por oxalato, nefropatía diabética, enfermedad hepática, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, reacciones inflamatorias en la piel, hipersensibilidad de contacto, quemaduras causadas por el sol, reacciones inflamatorias en las articulaciones, osteoartritis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de inicio en la adultez, policondritis recidivante, infecciones virales, infección por alfavirus, infección por virus del chikunguña, infección por virus del río Ross, infección por flavivirus, infección por virus del dengue, infección por virus del Zika, gripe, infección por VIH, hidradenitis supurativa (HS), enfermedades

cutáneas que forman quistes, tipos de cáncer, metástasis de cáncer de pulmón, tipos de cáncer de páncreas, tipos de cáncer gástricos, síndrome mielodisplásico, leucemia, polimiositis, apoplejía, infarto de miocardio, enfermedad del injerto contra el huésped, hipertensión, colitis, infección por helmintos, infección bacteriana, aneurisma de aorta abdominal, cicatrización, depresión, estrés psicológico, pericarditis, síndrome de Dressler, lesión isquémica por revascularización, y cualquier enfermedad en la que se determina que un individuo tiene una línea germinal o mutación somática no silenciosa en NLRP3.

[284] Forma de realización I-57. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en una infección bacteriana, una infección viral, una infección fúngica, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad celíaca, colitis, hiperplasia intestinal, cáncer, síndrome metabólico, obesidad, artritis reumatoide, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso, fibrosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[285] Forma de realización I-58. El método de la Forma de realización I-57, en donde el trastorno es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[286] Forma de realización I-59. El método de cualquiera de las Formas de realización I-40 a I-43, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en lupus, nefritis lúpica, síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), síndromes mielodisplásicos (MDS), gota, neoplasias mieloproliferativas (MPN), aterosclerosis, enfermedad de Crohn y enfermedad intestinal inflamatoria (IBD).

[287] Forma de realización I-60. Un compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-38, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para usar como medicamento.

[288] Forma de realización I-61. Un compuesto de cualquiera de las Forma de realización I-1 a I-38, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para usar en el tratamiento de un trastorno que es sensible a la inhibición de inflammasoma.

[289] Forma de realización I-62. Uso de un compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-38, o una sal, solvato, isómero o tautómero de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en la elaboración de un medicamento para tratar un trastorno que es sensible a la inhibición de inflammasoma.

[290] Forma de realización I-63. Una composición farmacéutica de la Forma de realización I-39 para usar como medicamento.

[291] Forma de realización I-64. Una composición farmacéutica de la Forma de

realización I-39 para usar en el tratamiento de un trastorno que es sensible a la inhibición de inflamasoma.

[292] Forma de realización I-65. Uso de la composición farmacéutica de la Forma de realización I-39 en la elaboración de un medicamento para tratar un trastorno que es sensible a la inhibición de inflamasoma.

EJEMPLOS

[293] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente divulgación y no se deberían interpretar como limitantes de esta. En estos ejemplos, todas las partes y todos los porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario. A continuación se indican las abreviaturas en los ejemplos.

Abreviaturas

ac.	acuoso
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
min	minutos
ml	mililitro
mmol	milimol
MeOH	metanol
RMN	resonancia magnética nuclear
sat.	saturado
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada

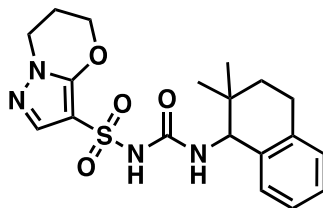
Ejemplos de síntesis

Ejemplo 1

N-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida:



Etapas 1 – Síntesis de *N*-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1):

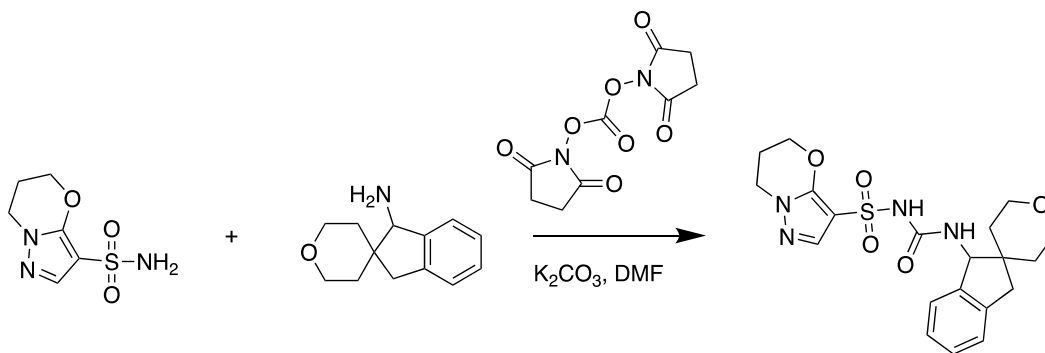


[294] Se agregó trifosgeno (60 mg, 0,35 eq, 0,20 mmol) en una porción a una solución agitada de 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-amina (100 mg, 1 eq, 0,57 mmol) en THF anhidro (5 ml) en N₂. Luego la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 4 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente. Luego, se retiró el solvente a presión reducida, y el residuo se absorbió en hexanos (50 ml). Los precipitados blancos se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener isocianato-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahydronaftaleno como sólidos blancos, y se usó sin purificación adicional.

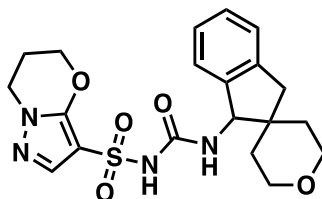
[295] Luego, se disolvió el isocianato-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahydronaftaleno en DMF anhidro (1 ml). A esta solución se agregó 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (80 mg, 0,39 mmol) y luego hidruro de sodio (16 mg, 0,9 mmol, 60 % en aceite mineral) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h antes de agregar 1 ml de MeOH. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM, 0 a 10 %) para obtener N-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (13,6 mg, 9 %) como sólidos blancos. LCMS: m/z = 405 [M+1].

Ejemplo 2

N-((1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida:



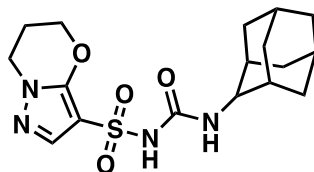
Etapas 1 – Síntesis de N-((1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-il)carbamoyl)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 2):



[296] Se mezcló 1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-amina (0,025 g, 0,123 mmol) con bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (0,031 g, 0,123 mmol) y K₂CO₃ (0,017 g, 0,123 mmol) en DMF (1 ml) durante 3h. Luego, se agregó 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (25 mg, 0,123 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Luego, la mezcla se diluyó con agua, y un precipitado blanco fino se filtró y se secó. Luego, el residuo se purificó mediante cromatografía prep o flash (en este caso, 0-100 % de EtOAc:hexanos; luego, 5-20 % de MeOH:DCM) para obtener N-(((1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (1,7 mg, 3,195 %) como un sólido blanco. MS: m/z 432 (M+H⁺).

Ejemplo 3

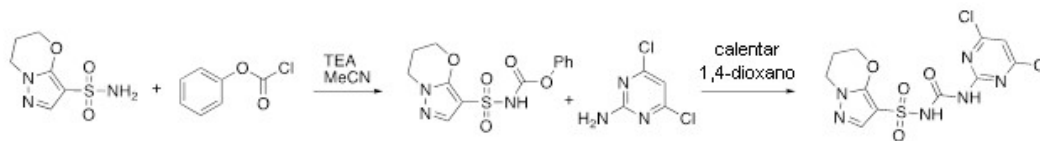
N-(((1r,3r,5r,7r)-adamantan-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida:



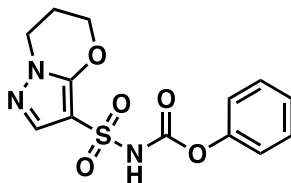
[297] Se preparó N-(((1r,3r,5r,7r)-adamantan-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de N-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1) al reemplazar 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina por (1r,3r,5r,7r)-adamantan-2-amina en la Etapa 1. LCMS : m/z = 381 [M+1].

Ejemplo 4

N-((4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida

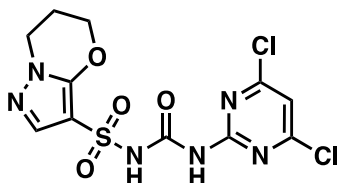


Etapa 1 – Síntesis de fenil ((6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)carbamato:



[298] A una solución de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (500 mg, 1 eq, 2,460 mmol) en MeCN anhidro (10 ml) se agregó TEA (0,50 g, 0,69 ml, 2 eq, 4,92 mmol) y luego cloroformiato de fenilo (0,46 g, 0,37 ml, 1,2 eq, 2,95 mmol) por goteo a 0 °C. Luego, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de diluir con EtOAc (30 ml). La mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 0 a 100 %) para obtener fenil ((6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonyl)carbamato (280 mg, 35 %) como sólidos blancos. LCMS: *m/z* = 324 [M+1].

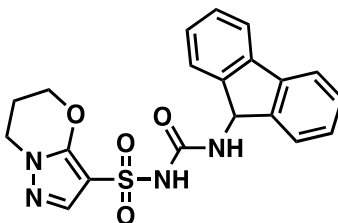
Etapas 2 – Síntesis de *N*-((4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 4):



[299] Fenil ((6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonyl)carbamato (50 mg, 1 eq, 0,15 mmol) y 4,6-dicloropirimidin-2-amina (32 mg, 1,3 eq, 0,201 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (1 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante la noche antes de enfriar hasta temperatura ambiente. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM, 0 a 10 %) para obtener *N*-((4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (15 mg, 23 %) como espuma blanca. LCMS: *m/z* = 393 [M+1].

Ejemplo 5

N-((9H-fluoren-9-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida

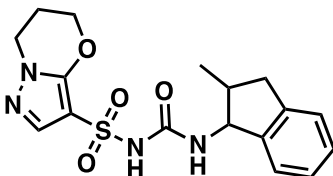


[300] Se preparó *N*-((9H-fluoren-9-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la

preparación de *N*-((1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 2) al reemplazar 1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-amina por 9*H*-fluoren-9-amina en la Etapa 1. LCMS : m/z = 411 [M+1].

Ejemplo 6

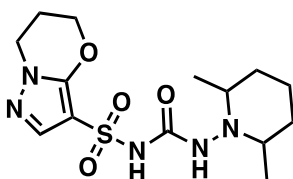
N-((2-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[301] Se preparó *N*-((2-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 2) al reemplazar 1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-amina por 2-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina en la Etapa 1. Mezcla de enantiómeros obtenida. LCMS: m/z = 377 [M+1].

Ejemplo 7

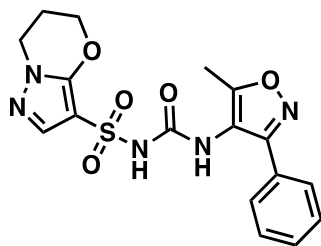
N-((2,6-dimetilpiperidin-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[302] Se preparó *N*-((2,6-dimetilpiperidin-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 2) al reemplazar 1,2',3,3',5',6'-hexahidroespiro[inden-2,4'-piran]-1-amina por 2,6-dimetilpiperidin-1-amina en la Etapa 1. Mezcla de diastereómeros obtenida. LCMS : m/z = 358 [M+1].

Ejemplo 8

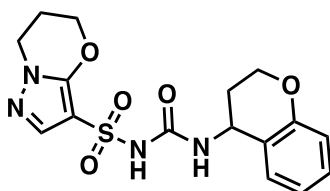
N-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[303] Se preparó *N*-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1) al reemplazar 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina por (5-metil-3-fenilisoxazol-4-amina en la Etapa 1. LCMS : m/z = 404 [M+1].

Ejemplo 9

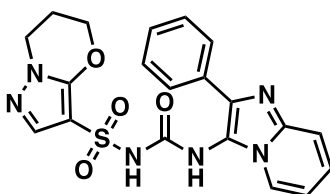
N-(croman-4-ilcarbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[304] Se preparó *N*-(croman-4-ilcarbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1) al reemplazar 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina por croman-4-amina en la Etapa 1. Mezcla de enantiómeros obtenida. LCMS : m/z = 379 [M+1].

Ejemplo 10

N-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida

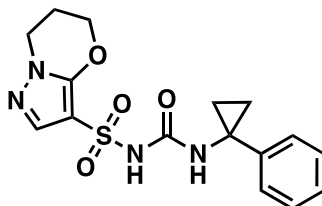


[305] Se preparó *N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 4) al reemplazar 4,6-dicloropirimidin-2-amina por 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina en la Etapa 2. LCMS : m/z = 439

[M+1].

Ejemplo 11

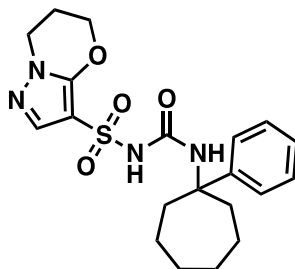
N-((1-fenilciclopropil)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[306] Se preparó *N*-((1-fenilciclopropil)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1) al reemplazar 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina por 1-fenilciclopropan-1-amina en la Etapa 1. LCMS : m/z = 363 [M+1].

Ejemplo 12

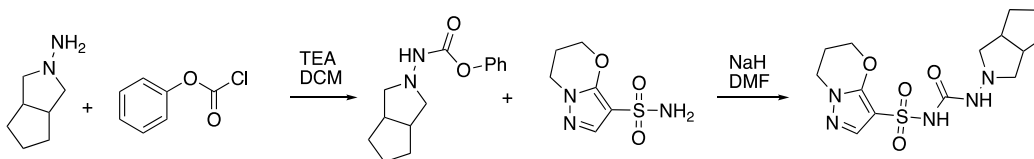
N-((1-fenilcicloheptil)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[307] Se preparó *N*-((1-fenilcicloheptil)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1) al reemplazar 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina por 1-fenilcicloheptan-1-amina en la Etapa 1. LCMS : m/z = 419 [M+1].

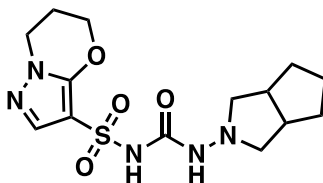
Ejemplo 13

N-((hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



Etapas 1 – Síntesis de *N*-((hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)carbamoil)-6,7-dihidro-

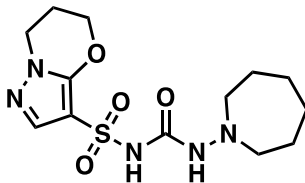
5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 13a):



[308] A una solución de hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-amina clorhidrato (200 mg, 5 eq, 1,23 mmol) en DCM anhidro (5 ml), se agregó TEA (0,19 g, 0,26 ml, 7,5 eq, 1,85 mmol), y luego, cloroformiato de fenilo (0,23 g, 0,19 ml, 6 eq, 1,48 mmol) por goteo a 0 °C. Luego, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h antes de diluir con DCM (30 ml). La mezcla se lavó con agua, salmuero, se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el intermediario de carbamato como sólidos blancos. Luego, los sólidos obtenidos se disolvieron en DMF anhidro (1 ml). A esta solución se agregó 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (50 mg, 1 eq, 0,25 mmol), y luego, NaH (24 mg, 2,5 eq, 0,62 mmol, 60 % en aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de agregar MeOH (1 ml). El solvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM, 0 a 10 %) para obtener *N*-((hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (22,2 mg, 25 %) como sólidos blancos. Estereoisómero único desconocido obtenido. LCMS: *m/z* = 356 [*M*+1].

Ejemplo 14

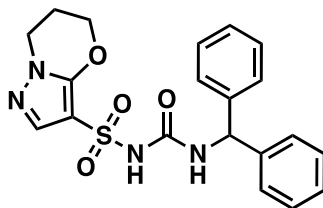
N-(azepan-1-ilcarbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[309] Se preparó *N*-(azepan-1-ilcarbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 13) al reemplazar hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-amina clorhidrato por azepan-1-amina en la Etapa 1. LCMS : *m/z* = 344 [*M*+1].

Ejemplo 15

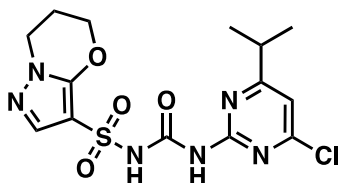
N-(benzhidrilcarbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[310] Se preparó *N*-(benzhidrilcarbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1) al reemplazar 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina por difenilmetanamina en la Etapa 1. LCMS : m/z = 413 [M+1].

Ejemplo 16

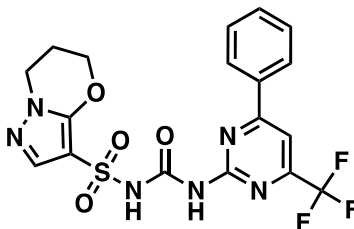
N-((4-cloro-6-isopropilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[311] Se preparó *N*-((4-cloro-6-isopropilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 13) al reemplazar hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-amina clorhidrato por 4-cloro-6-isopropilpirimidin-2-amina en la Etapa 1. LCMS : m/z = 401 [M+1].

Ejemplo 17

N-((4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida

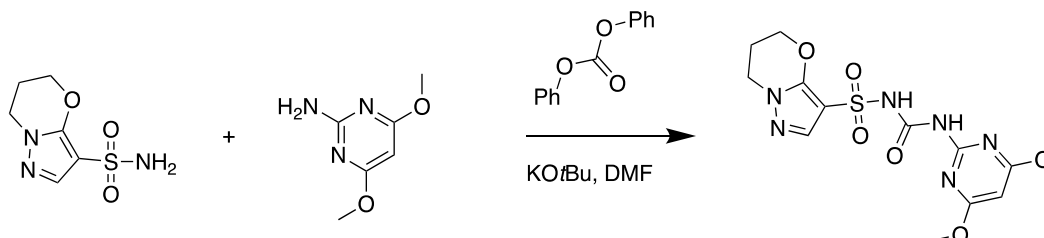


[312] Se preparó *N*-((4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 13) al reemplazar

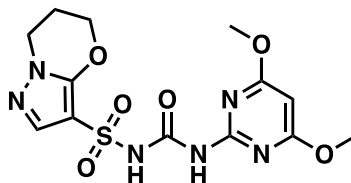
hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-amina clorhidrato por 4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina en la Etapa 1. LCMS : $m/z = 469$ [M+1].

Ejemplo 18

N-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



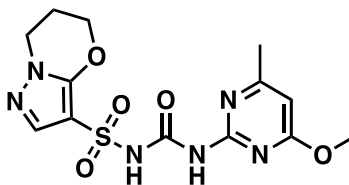
Etapa 1 – Síntesis de *N*-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 18):



[313] Se disolvió 4,6-dimetoxipirimidin-2-amina (31 mg, 0,199 mmol) en DMF (1 ml) y se trató con ter-butoxido de potasio (0,022 g, 0,199 mmol) a 0C. La mezcla se agregó lentamente a una solución agitada de carbonato de difenilo (0,085 g, 0,399 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min. En ese momento, se agregó 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (0,081 g, 0,399 mmol), y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. Luego, la reacción se diluyó con agua (25 ml) y se filtró alguna impureza de urea. Luego, la capa ac. se lavó con EtOAc (30 ml) y se descartó esta capa. Luego, la capa ac. se acidificó con HCl y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Los extractos orgánicos combinados luego se concentraron y se purificaron mediante flash (0-100 % de EtOAc:hexano, luego 5-20 % de MeOH:DCM) para obtener *N*-((4,6-dimetoxipirimidin- 2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (15,9 mg, 20,70 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 19

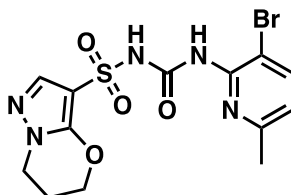
N-((4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[314] Se preparó *N*-((4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 18) al reemplazar 4,6-dimetoxipirimidin-2-amina por 4-metoxi-6-metilpirimidin-2-amina en la Etapa 1. LCMS : $m/z = 369$ [M+1].

Ejemplo 20

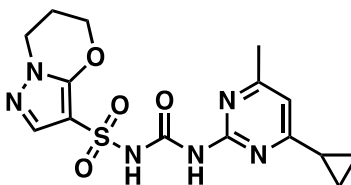
N-((3-bromo-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[315] Se preparó *N*-((3-bromo-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 18) al reemplazar 4,6-dimetoxipirimidin-2-amina por 3-bromo-6-metilpiridin-2-amina en la Etapa 1. LCMS : $m/z = 417$ [M+1].

Ejemplo 21

N-((4-ciclopropil-6-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida

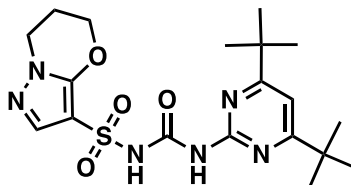


[316] Se preparó *N*-((4-ciclopropil-6-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 25) al reemplazar 4,6-dimetilpirimidin-2-amina por 4-ciclopropil-6-metilpirimidin-2-amina en la Etapa 1. LCMS

: $m/z = 379$ [M+1].

Ejemplo 22

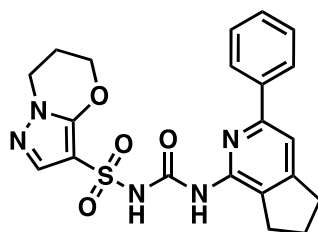
N-((4,6-di-*ter*-butilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[317] Se preparó *N*-((4,6-di-*ter*-butilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 25) al reemplazar 4,6-dimetilpirimidin-2-amina por 4,6-di-*ter*-butilpirimidin-2-amina en la Etapa 1. LCMS : $m/z = 437$ [M+1].

Ejemplo 23

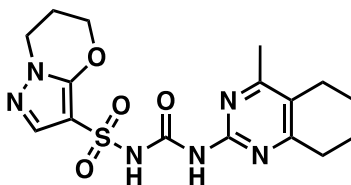
N-((3-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[318] Se preparó *N*-((3-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 25) al reemplazar 4,6-dimetilpirimidin-2-amina por 3-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-1-amina en la Etapa 1. LCMS : $m/z = 440$ [M+1].

Ejemplo 24

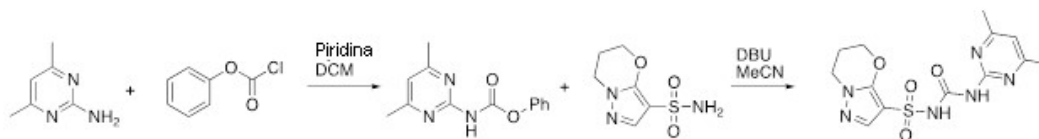
N-((4-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



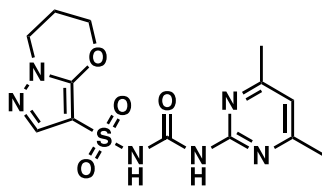
[319] Se preparó *N*-((4-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 25) al reemplazar 4,6-dimetilpirimidin-2-amina por 4-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina en la Etapa 1. LCMS : m/z = 393 [M+1].

Ejemplo 25

N-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



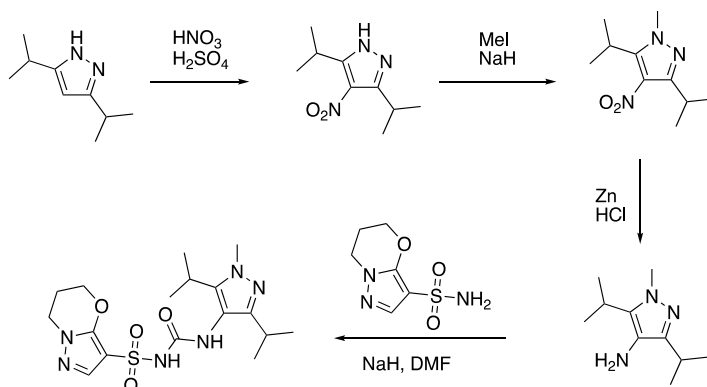
Etapa 1 – Síntesis de *N*-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 25):



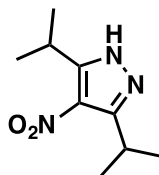
[320] A una solución de cloroformato de fenilo (82 mg, 66 μ l, 1,3 eq, 0,53 mmol) y piridina (51 mg, 52 μ l, 1,6 eq, 0,65 mmol) en DCM anhidro (1 ml) se agregó 4,6-dimetilpirimidin-2-amina (50 mg, 1 eq, 0,41 mmol) a temperatura ambiente en N_2 . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de inactivar con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el intermediario de carbamato como sólidos blancos. Luego, el carbamato obtenido se disolvió en MeCN anhidro (1 ml). A esta solución se agregó 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (60 mg, 1 eq, 0,31 mmol), y luego, DBU (61 mg, 60 μ l, 1 eq, 0,41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de retirar el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 0 a 100 % y luego MeOH/DCM 0 a 10 %) para obtener *N*-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (76,2 mg, 53 %) como sólidos blancos. LCMS: m/z = 353 [M+1].

Ejemplo 26

N-((3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida

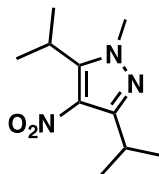


Etapla 1 – Síntesis de 3,5-diisopropil-4-nitro-1*H*-pirazol:



[321] A 3,5-diisopropil-1*H*-pirazol (100 mg, 1 eq, 657 μ mol) se agregó ácido nítrico concentrado (0,59 g, 0,42 ml, 10 eq, 6,57 mmol), y luego, ácido sulfúrico concentrado (644 mg, 0,35 ml, 10 eq, 6,57 mmol) a 0 °C. Luego, la reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche antes de enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregó EtOAc (30 ml), y la mezcla se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 0 a 50 %) para obtener 3,5-diisopropil-4-nitro-1*H*-pirazol (103 mg, 79,5 %) como cristales transparentes. LCMS: m/z = 198 [M+1].

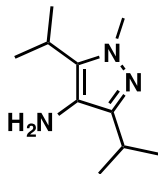
Etapla 2 – Síntesis de 3,5-diisopropil-1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol:



[322] A una solución de 3,5-diisopropil-4-nitro-1*H*-pirazol (500 mg, 1 eq, 2,53 mmol) en DMF anhidro (5 ml), se agregó hidruro de sodio (0,30 g, 3 eq, 7,60 mmol, 60 % en aceite mineral). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de agregar yodometano (1,08 g, 476 μ l, 3 eq, 7,60 mmol) por goteo. La reacción se agitó durante 3 h más antes de agregar agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 0 a 100 %) para obtener 3,5-diisopropil-1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (480 mg, 90 %) como sólidos blancos. LCMS: m/z

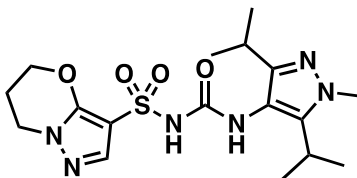
= 212 [M+1].

Etapas 3 – Síntesis de 3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina:



[323] Se disolvió 3,5-diisopropil-1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (95 mg, 1 eq, 0,45 mmol) en ácido acético (3 ml), a esta mezcla se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,13 g, 0,11 ml, 3 eq, 1,3 mmol) por goteo, y luego, zinc (88 mg, 3 eq, 1,3 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la reacción se calentó hasta 60 °C durante 2 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente. Se filtró zinc a través de Celite y se retiró ácido acético a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 0 a 100 %) para obtener 3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (76 mg, 93 %) como sólidos blancos. LCMS: *m/z* = 182 [M+1].

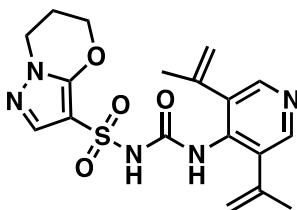
Etapas 4 – Síntesis de *N*-((3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 26):



[324] Se preparó *N*-((3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1) al reemplazar 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina por 3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina en la Etapa 1. LCMS: *m/z* = 411 [M+1].

Ejemplo 27

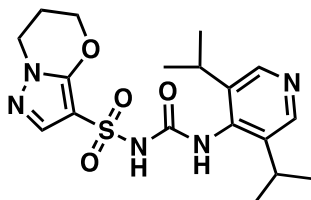
N-((3,5-di(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[325] Se preparó *N*-((3,5-di(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (*S*)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina por 3,5-di(prop-1-en-2-il)piridin-4-amina en la Etapa 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,26 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,41 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,92 (s, 6H). LCMS: *m/z* = 403,8 [M+1].

Ejemplo 28

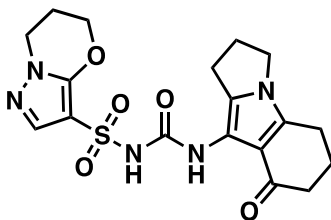
N-((3,5-diisopropilpiridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[326] Se preparó *N*-((3,5-diisopropilpiridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (*S*)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina por 3,5-diisopropilpiridin-4-amina en la Etapa 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,33 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 12H). LCMS: *m/z* = 408,1 [M+1].

Ejemplo 29

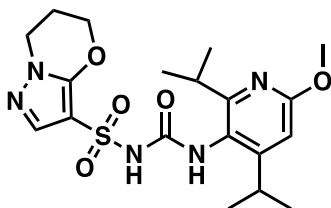
N-((8-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-9-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[327] Se preparó *N*-((8-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-9-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (*S*)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina por 9-amino-1,2,3,5,6,7-hexahidro-8*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-8-ona en la Etapa 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11,17 (brs, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,43 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,34-2,26 (m, 4H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 2H). LCMS : *m/z* = 419,8 [M+1].

Ejemplo 30

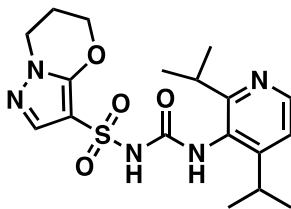
N-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[328] Se preparó *N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (*S*)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 10. ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10,71 (brs, 1H), 7,70 (brs, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,45 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,22-0,94 (m, 12H). LCMS : *m/z* = 438,1 [M+1].

Ejemplo 31

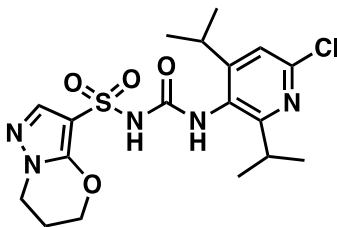
N-((2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[329] Se preparó *N*-((2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (S)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (S)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina por 2,4-diisopropilpiridin-3-amina en la Etapa 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10,81 (brs, 1H), 8,35 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 12H). LCMS : *m/z* = 407,9 [M+1].

Ejemplo 32

N-((6-cloro-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida

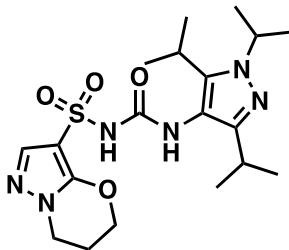


[330] Se preparó *N*-((6-cloro-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (S)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (S)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina por 6-cloro-2,4-diisopropilpiridin-3-amina en la Etapa 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,94 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,42 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,92-

2,89 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 2H), 1,15-1,00 (m, 12H). LCMS : m/z = 441,8 [M+1].

Ejemplo 33

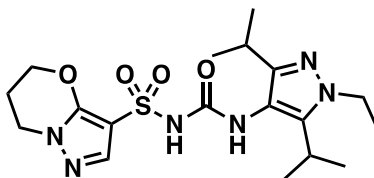
N-((1,3,5-triisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[331] Se preparó *N*-((1,3,5-triisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 26) al reemplazar yodometano por 2-yodopropano en la Etapa 2. LCMS : m/z = 439 [M+1].

Ejemplo 34

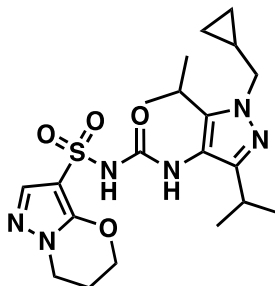
N-((1-etil-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[332] Se preparó *N*-((1-etil-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 26) al reemplazar yodometano por yodoetano en la Etapa 2. LCMS : m/z = 425 [M+1].

Ejemplo 35

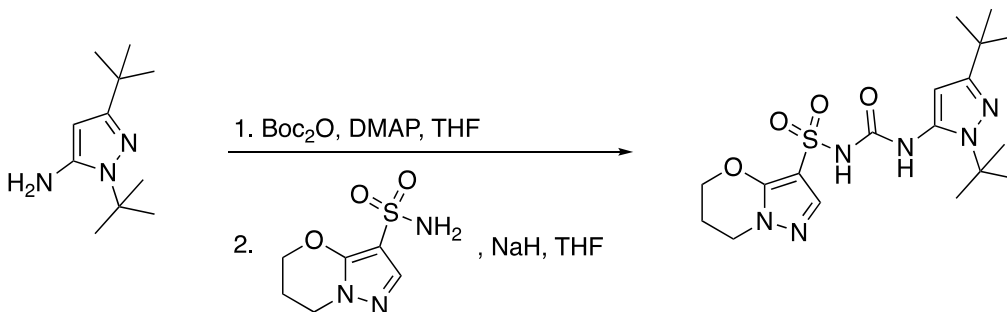
N-((1-(ciclopropilmetil)-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



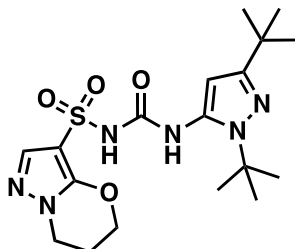
[333] Se preparó *N*-((1-(ciclopropilmetil)-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 26) al reemplazar yodometano por (bromometil)ciclopropano en la Etapa 2. LCMS : m/z = 451 [M+1].

Ejemplo 36

N-((1,3-di-*ter*-butil-1*H*-pirazol-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco



Etapa 1 – Síntesis de *N*-((1,3-di-*ter*-butil-1*H*-pirazol-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (Ejemplo 36):

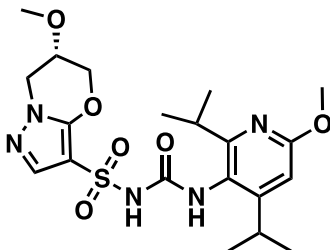


[334] Se agregó solución de DMAP (9,4 mg, 77 μ mol) en THF (0,4 ml) lentamente a una solución de dicarbonato de di-*ter*-butilo (34 mg, 0,15 mmol) en THF (0,4 ml) agitada en una atmósfera de N_2 . Después de agitar durante 5 min, se agregó una solución de 1,3-di-*ter*-butil-1*H*-pirazol-5-amina (30 mg, 0,15 mmol) en THF (0,25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Al mismo tiempo, 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (31 mg, 0,15 mmol) en THF (0,25 ml) agitada en una atmósfera de N_2 se trató con hidruro de sodio (60 %, 6,1 mg, 0,15 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. En ese momento, se combinaron dos mezclas de reacción y se agitaron en una atmósfera de N_2 durante 24 h. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH, se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O/10$ mM de NH_3 ac.) para obtener *N*-((1,3-di-*ter*-butil-1*H*-pirazol-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (3 mg, rendimiento: 5 %) como un sólido

blanco (como una sal de amonio). MS: m/z 425 ($M+H^+$).

Ejemplo 37

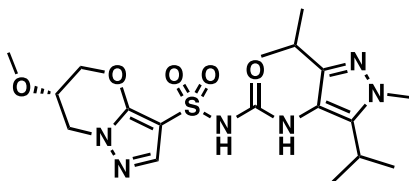
(*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida de sodio (Ejemplo 37a)



[335] Se preparó (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida de sodio mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (*S*)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por (*S*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 10. Estereoisómero único conocido obtenido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,33 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,47 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,17-4,10 (m, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,34 (superposición, 3H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 1,05-1,01 (m, 12H). LCMS : m/z = 467,8 [$M+1$].

Ejemplo 38

(*S*)-*N*-((3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 38a)

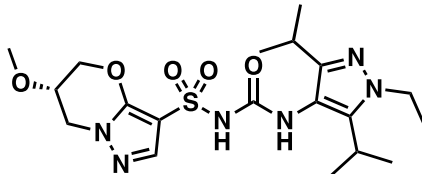


[336] Se preparó (*S*)-*N*-((3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1) al reemplazar 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por (*S*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina por 3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina en la Etapa 1. Estereoisómero único conocido obtenido. LCMS: m/z = 441

[M+1].

Ejemplo 39

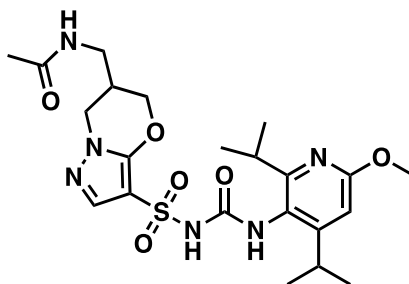
(S)-N-((1-etil-3,5-diisopropil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 39a)



[337] Se preparó (S)-N-((1-etil-3,5-diisopropil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de N-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1) al reemplazar 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida por (S)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina por 1-etil-3,5-diisopropil-1H-pirazol-4-amina en la Etapa 1. Estereoisómero único conocido obtenido. LCMS: $m/z = 455$ [M+1].

Ejemplo 40

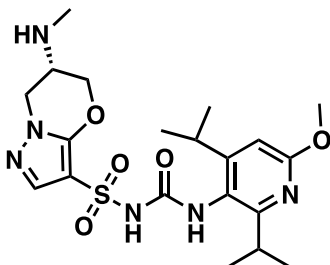
N-((3-(N-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida



[338] Se preparó N-((3-(N-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (S)-N-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (S)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida por N-((3-sulfamoil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida en la Etapa 10. Mezcla de enantiómeros obtenida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 8,11$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,31 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 12,4, 5,2$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,82-3,74 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 3H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,10-0,96 (m, 12H). LCMS : $m/z = 509,2$ [M+1].

Ejemplo 41

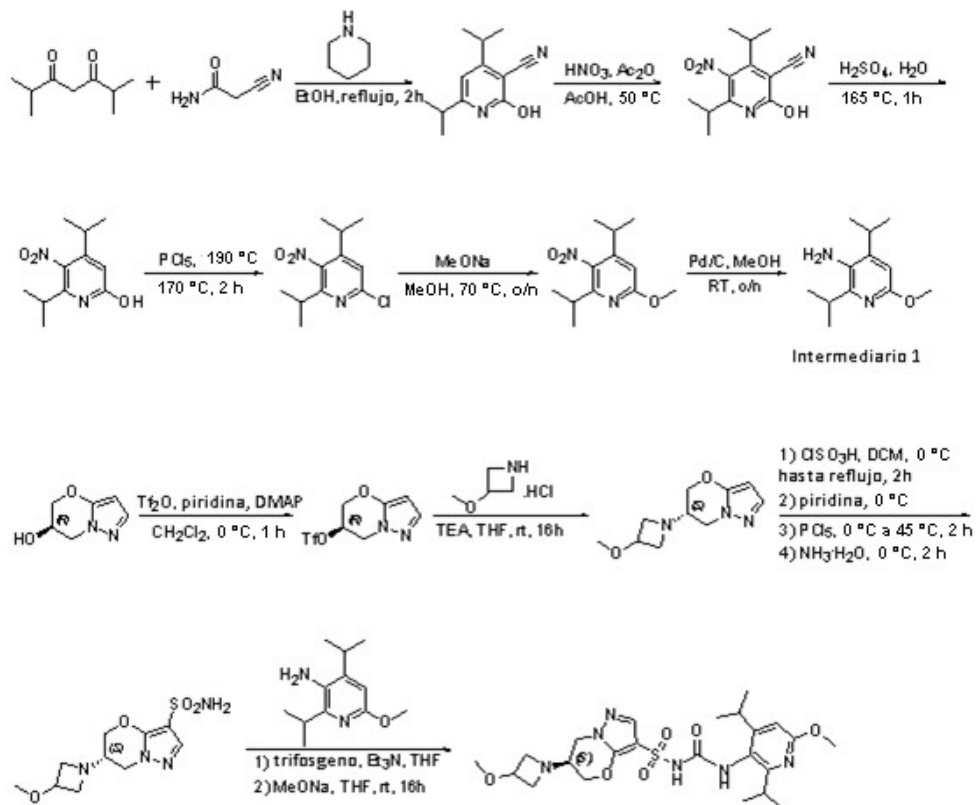
(*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 41a)



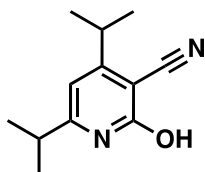
[339] Se preparó (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (*S*)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por (*S*)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 10. Estereoisómero único conocido obtenido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,33 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,39(s, 1 H), 4,26 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 10,8, 5,2 Hz, 1H), 3,83-3,77 (m, 4H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,10-0,90 (m, 12H). LCMS : *m/z* = 465,2 [*M*+1].

Ejemplo 42

(*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida de sodio

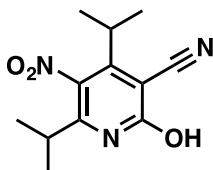


Etap 1 – Síntesis de 2-hidroxi-4,6-diisopropilnicotinonitrilo:



[340] A una solución de 2,6-dimetilheptan-3,5-diona (20 g, 128,2 mmol) en EtOH (75 ml), se agregaron 2-cianoacetamida (10,8 g, 128,2 mmol) y piperidina (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se enjuagó con EtOH (5 ml) y se secó para obtener 2-hidroxi-4,6-diisopropilnicotinonitrilo (13,6 g, rendimiento: 52 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,31 (brs, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 1H), 1,22-1,21 (m, 12H). MS: m/z 205,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

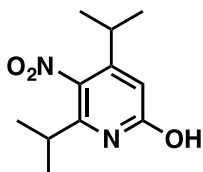
Etap 2 – Síntesis de 2-hidroxi-4,6-diisopropil-5-nitronicotinonitrilo:



[341] A una suspensión de 2-hidroxi-4,6-diisopropilnicotinonitrilo (1 g, 4,9 mmol) en anhídrido acético (3,2 ml), se agregó lentamente una mezcla de 0,4 ml de HNO_3 y 0,4

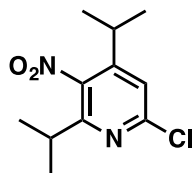
ml de ácido acético a 50 °C. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. Luego, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente en agua y hielo (20 ml). El precipitado se recolectó mediante filtración. La torta de filtro se enjuagó con H₂O (5 ml) y se secó para obtener 2-hidroxi-4,6-diisopropil-5-nitronicotinonitrilo (1,0 g, rendimiento: 87 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13,07 (brs, 1H), 2,88-2,77 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 12H). MS: m/z 250,1 (M+H⁺).

Etapas 3 – Síntesis de 4,6-diisopropil-5-nitropiridin-2-ol:



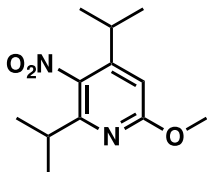
[342] Se agregó H₂SO₄ (20 ml) a H₂O (10 ml) a 0 °C. Después de alcanzar temperatura ambiente, se agregó 2-hidroxi-4,6-diisopropil-5-nitronicotinonitrilo (3,4 g, 13,6 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 165 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua y hielo (100 ml). El precipitado se recolectó mediante filtración. La torta de filtro se enjuagó con H₂O (10 ml) y se secó para obtener 4,6-diisopropil-5-nitropiridin-2-ol (2,0 g, rendimiento: 67 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6,38 (s, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 12H). MS: m/z 225,3 (M+H⁺).

Etapas 4 – Síntesis de 6-cloro-2,4-diisopropil-3-nitropiridina:



[343] Una mezcla de 4,6-diisopropil-5-nitropiridin-2-ol (1,2 g, 5,3 mmol) y PCl₅ (1,78 g, 8,57 mmol) se agitó a 190 °C. Después de que el sólido se fundió totalmente, la reacción se enfrió hasta 170 °C y se agitó durante 2 h. Luego, la reacción se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (75 ml) y se extrajo con EA (50 ml x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE) para obtener 6-cloro-2,4-diisopropil-3-nitropiridina (620 mg, rendimiento: 48 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,72 (s, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 12H).

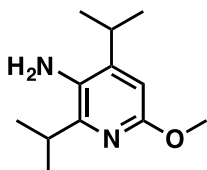
Etapas 5 – Síntesis de 2,4-diisopropil-6-metoxi-3-nitropiridina:



[344] Una mezcla de 6-cloro-2,4-diisopropil-3-nitropiridina (700 mg, 2,9 mmol) y MeONa (2,3 g, 43,4 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 70 °C durante la noche. La reacción se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (40 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró para obtener 2,4-diisopropil-6-metoxi-3-nitro-piridina (500 mg, rendimiento: 72 %) como un sólido blanco. MS: m/z 239,1 (M+H⁺).

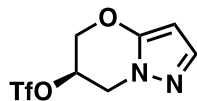
[345] Se pueden preparar otros compuestos en donde se reemplaza NaOMe por un reactivo y solvente apropiados para obtener la sustitución descrita. Por ejemplo, se puede usar H₂NMe-HCl en lugar de NaOMe para obtener el análogo de -NHMe.

Etapla 6 – Síntesis de 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina:



[346] A una solución de 2,4-diisopropil-6-metoxi-3-nitropiridina (530 mg, 2,2 mmol) en MeOH (6 ml) se agregó Pd/C (106 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 16 h. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para obtener 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina (426 mg, rendimiento: 92 %) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,43 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (brs, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 12H).

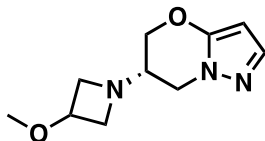
Etapla 7 – Síntesis de (R)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il trifluorometansulfonato:



[347] A una solución agitada de (R)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ol (400 mg, 2,9 mmol) en DCM (4 ml), se agregaron DMAP (35 mg, 0,3 mmol) y piridina (4 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Luego, el anhídrido trifluorometansulfónico (1,2 g, 4,3 mmol) se agregó a la mezcla a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego la mezcla de reacción se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EA = 3/1) para obtener (R)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il trifluorometansulfonato (400 mg, rendimiento: 51 %) como un sólido amarillo. MS: m/z

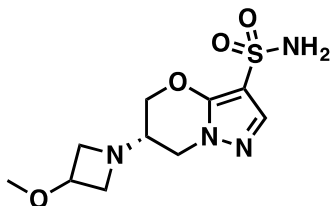
273,0 ($M+H^+$).

Etapla 8 – Síntesis de (S)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina:



[348] Se agregó 3-metoxiazetidin clorhidrato (372 mg, 3,0 mmol) por goteo a una solución agitada de (R)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il trifluorometansulfonato (400 mg, 1,5 mmol) y TEA (610 mg, 6,0 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de N_2 . La reacción se calentó hasta temperatura ambiente dentro de 1 h y se agitó a esta temperatura durante otras 16 h. Luego, la mezcla se purificó mediante columna de fase inversa C18 (5 % ~ 90 % de MeCN en H_2O) para obtener (S)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (125 mg, rendimiento: 31 %) como un aceite amarillo. MS: m/z 210,1 ($M+H^+$).

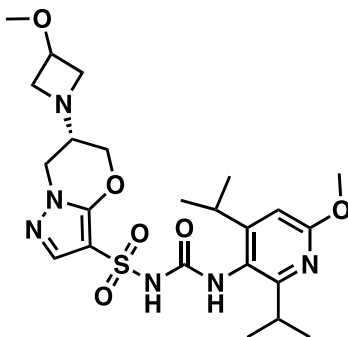
Etapla 9 – Síntesis de (S)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida:



[349] A una solución de (S)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (428 mg, 2,1 mmol) en DCM (5 ml) se agregó $ClSO_3H$ (1,2 ml, 9,0 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla se sometió a reflujo a 45 °C durante 2 h. Luego, se agregó piridina (0,5 ml, 9,0 mmol) por goteo a 0 °C, y se agregó PCl_5 (1,3 g, 6,3 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 45 °C durante 1 h, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución de reacción se agregó a $NH_3 \cdot H_2O$ (25 %, 50 ml, excesivo) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante columna de fase inversa C18 (5 % ~ 60 % de MeCN en H_2O) para obtener (S)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (473 mg, rendimiento: 78 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7,46 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 2H), 4,14 (dd, J = 12,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,01-2,97 (m, 3H). MS: m/z 289,0 ($M+H^+$).

Etapla 10 – Síntesis de (S)-N-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-

metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida de sodio (Ejemplo 42a):

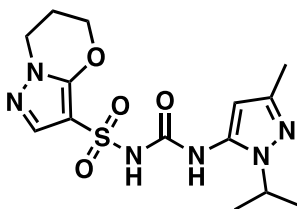


[350] A una solución de (S)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (58 mg, 0,2 mmol) en THF (5 ml), se agregó MeONa (32 mg, 0,6 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min para obtener una suspensión de sal de sodio.

[351] En otro matraz, a una solución de 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina (42 mg, 0,2 mmol) y TEA (22 mg, 0,2 mmol) en THF (3 ml), se agregó trifosgeno (24 mg, 0,08 mmol) en una porción, y la solución se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 20 min. Luego, la mezcla de reacción se filtró. Se agregó el filtrado a la suspensión de sal de sodio anterior, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se purificó mediante columna de fase inversa C18 (5 % ~ 40 % de MeCN en H₂O) para obtener (S)-N-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida de sodio (58 mg, rendimiento: 55 %) como un sólido blanco (estereoisómero único conocido). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,49 (brs, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,22-4,15 (m, 2H), 4,14 (dd, *J* = 12,8 Hz, 4,0 Hz, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,51-2,49 (m, 4H), 1,07-1,03 (m, 12H). MS: *m/z* 523,2 (M+H⁺).

Ejemplo 43

N-((1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida

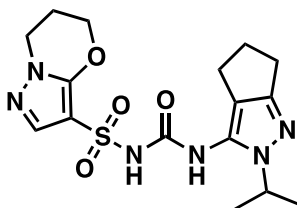


[352] Se preparó *N*-((1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-

pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (*S*)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina por 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina en la Etapa 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,99 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,29 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LCMS : *m/z* = 368,8 [M+1].

Ejemplo 44

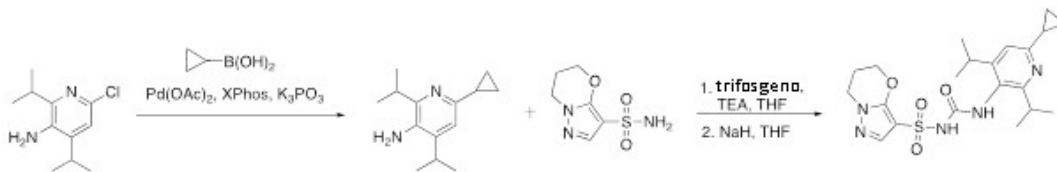
N-((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



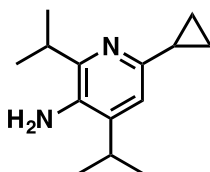
[353] Se preparó *N*-((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 25) al reemplazar 4,6-dimetilpirimidin-2-amina por 2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-amina en la Etapa 1. LCMS : *m/z* = 395 [M+1].

Ejemplo 45

N-((6-ciclopropil-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



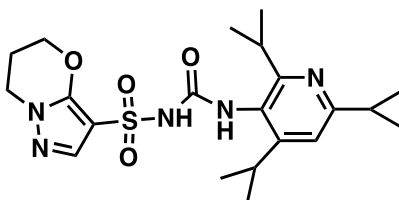
Etapa 1 – Síntesis de 6-ciclopropil-2,4-diisopropilpiridin-3-amina:



[354] Una mezcla de 6-cloro-2,4-diisopropilpiridin-3-amina (215 mg, 1 mmol), ácido

ciclopropilborónico (260 mg, 3 mmol), acetato de paladio(II) (23 mg), XPhos (96 mg, 0,20 mmol), fosfato de potasio (429 mg, 2 mmol) en 1,4-dioxano (6,6 ml) y agua (0,66 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min antes de calentarla hasta 100 °C. Después de 3h, el análisis de LCMS mostró evidencia del producto deseado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con agua y EtOAc y se separó. Después de que la fase acuosa se lavó con EtOAc (2X), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante gel de sílice usando un gradiente de EtOAc (0-50 %) en hexanos. Las fracciones se concentraron para obtener 6-ciclopropil-2,4-diisopropilpiridin-3-amina (40 mg, 18 %) como un sólido blanco. MS: m/z = 219 [M+1].

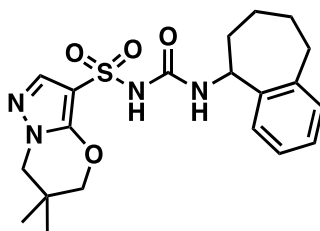
Etapas 2 – Síntesis de *N*-((6-ciclopropil-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 45):



[355] Se preparó *N*-((6-ciclopropil-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1) al reemplazar 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina por 6-ciclopropil-2,4-diisopropilpiridin-3-amina en la Etapa 1. LCMS: m/z = 448 [M+1].

Ejemplo 46

6,6-dimetil-*N*-((6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida

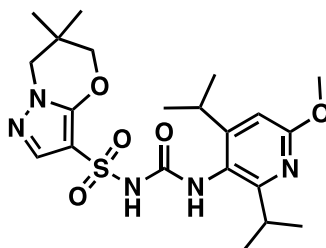


[356] Se preparó 6,6-dimetil-*N*-((6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((1,3-di-*ter*-butil-1*H*-pirazol-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 36) al

reemplazar 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 1,3-di-*ter*-butil-1H-pirazol-5-amina por 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-amina en la Etapa 1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,52 (br.s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 4H), 6,75-6,70 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,83-2,73 (m, 2H), 1,84-1,59 (m, 5H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,05 (s, 6H). MS: *m/z* 419 (M+H⁺). LCMS: *m/z* = 419 [M+1].

Ejemplo 47

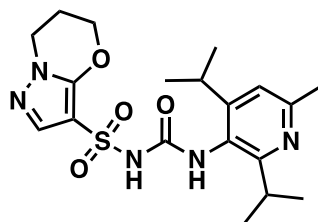
N-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[357] Se preparó *N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (*S*)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,78 (s, 5H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,98-2,97 (m, 1H), 1,10-0,90 (m, 18H). LCMS : *m/z* = 466 [M+1].

Ejemplo 48

N-((2,4-diisopropil-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida

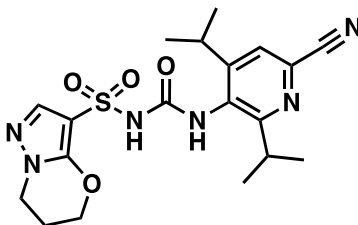


[358] Se preparó *N*-((2,4-diisopropil-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (*S*)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-

b][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina por 2,4-diisopropil-6-metilpiridin-3-amina en la Etapa 10. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,31-4,26 (m, 2H), 4,06 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 12H). LCMS : m/z = 422,2 [M+1].

Ejemplo 49

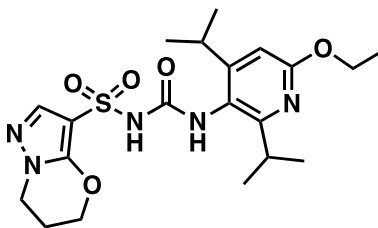
N-((6-ciano-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[359] Se preparó *N*-((6-ciano-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (S)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (S)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina por 5-amino-4,6-diisopropilpicolinonitrilo en la Etapa 10. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,71 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,26 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,32 (superposición, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 12H). LCMS : m/z = 433,2 [M+1].

Ejemplo 50

N-((6-etoxi-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida

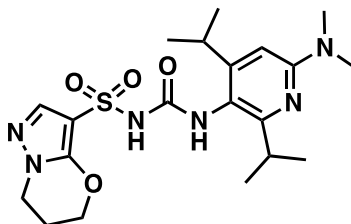


[360] Se preparó *N*-((6-etoxi-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (S)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-

(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (*S*)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina por 6-etoxi-2,4-diisopropilpiridin-3-amina en la Etapa 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,53 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,38 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,27 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,10-0,90 (m, 12H). LCMS : *m/z* = 452,2 [M+1].

Ejemplo 51

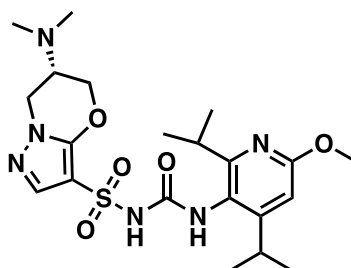
N-((6-(dimetilamino)-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida de sodio



[361] Se preparó *N*-((6-(dimetilamino)-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida de sodio mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (*S*)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina por 4,6-diisopropil-*N*²,*N*²-dimetilpiridin-2,5-diamina en la Etapa 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,42 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,05-0,95 (m, 12H). LCMS : *m/z* = 451,2 [M+1].

Ejemplo 52

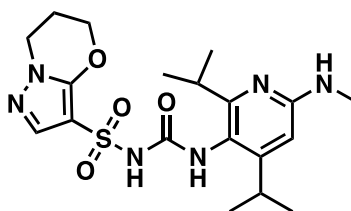
(*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 52a)



[362] Se preparó (S)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (S)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (S)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por (S)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 10. Estereoisómero único conocido obtenido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,40 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 4,21 (dd, *J* = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 1,20-1,00 (m, 12H). LCMS : *m/z* = 481,2 [M+1].

Ejemplo 53

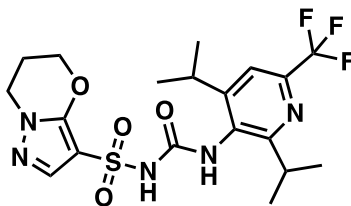
N-((2,4-diisopropil-6-(metilamino)piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



[363] Se preparó *N*-((2,4-diisopropil-6-(metilamino)piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (S)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (S)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina por 4,6-diisopropil-*N*²-metilpiridin-2,5-diamina en la Etapa 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10,48 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,20-6,18 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,43 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 4H), 2,24-2,17 (m, 2H), 1,10-0,90 (m, 12H). LCMS : *m/z* = 437,2 [M+1].

Ejemplo 54

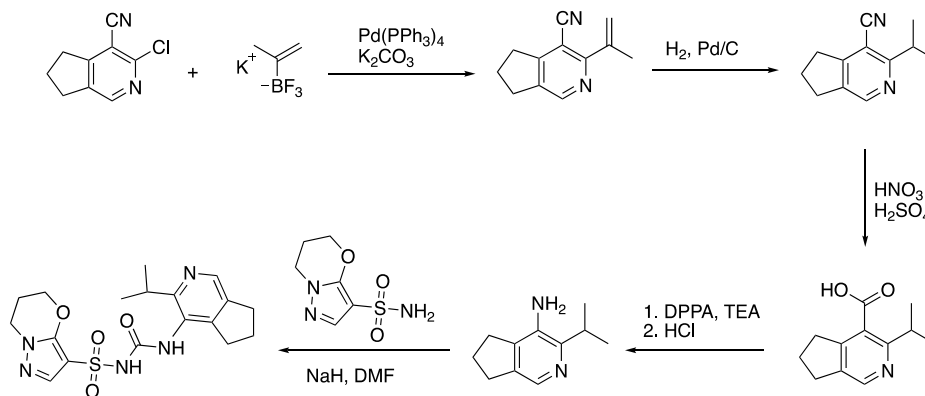
N-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



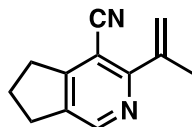
[364] Se preparó *N*-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 42) al reemplazar (*S*)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida y 2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-amina por 2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina en la Etapa 10. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10,98 (brs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,16-1,03 (m, 12H). LCMS : m/z = 476,1 [$M+1$].

Ejemplo 55

N-((3-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida



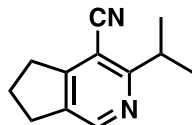
Etapa 1 – Síntesis de 3-(prop-1-en-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-4-carbonitrilo:



[365] Se disolvieron 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-4-carbonitrilo (900 mg, 1 eq, 5,04 mmol) y trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potasio (2,24 g, 3 eq, 15,1 mmol) en etanol anhidro (25 ml) y tolueno (50 ml). A esta solución se agregó carbonato de potasio (2,09 g, 3 eq, 15,1 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (582 mg, 0,1 eq, 504 μmol). Luego, la

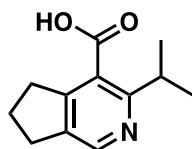
reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche antes de enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó exhaustivamente con DCM. Luego, se retiró el solvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 0 a 100 %) para obtener 3-(prop-1-en-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo (800 mg, 86 %) como aceite transparente.

Etapas 2 – Síntesis de 3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo:



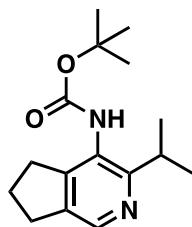
[366] A una solución de 3-(prop-1-en-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo (800 mg, 1 eq, 4,34 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó Pd/C (92 mg, 0,1 eq, 434 μ mol). La reacción se purgó con hidrógeno durante 5 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Al completarse, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró para obtener 3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo (800 mg, 99 %) como aceite transparente.

Etapas 3 – Síntesis de ácido 3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carboxílico:



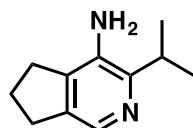
[367] A una solución de 3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo (700 mg, 1 eq, 3,76 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (7,37 g, 4,01 ml, 20 eq, 72,5 mmol), se agregó ácido nítrico (4,74 g, 3,36 ml, 20 eq, 75,2 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 72 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregó EtOAc y MeOH (100:1 80 ml). La solución se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener ácido 3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carboxílico (550 mg, 71 %) como sólidos blancos. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

Etapas 4 – Síntesis de *ter*-butil (3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)carbamato:



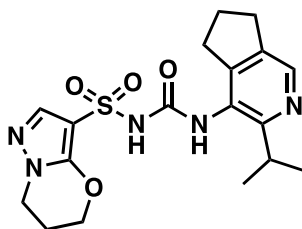
[368] A una solución de ácido 3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carboxílico (550 mg, 1 eq, 2,68 mmol) en tBuOH (20 ml) se agregó trietilamina (813 mg, 1,12 ml, 3 eq, 8,04 mmol) y luego fosforazidato de difenilo (1,47 g, 2 eq, 5,36 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante la noche antes de enfriar hasta temperatura ambiente. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 0 a 30 %) para obtener ter-butil (3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)carbamato (340 mg, 45,9 %) como sólidos blancos.

Etapas 5 – Síntesis de 3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-amina:



[369] El ter-butil (3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)carbamato obtenido como se describió anteriormente se disolvió en una solución de HCl en dioxano (488 mg, 3 ml, 5 eq, 13,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de agregar éter (20 ml). El precipitado se recolectó mediante filtración para obtener 3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-amina (60 mg, 13 %) como sólidos blancos.

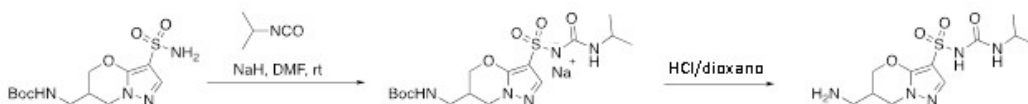
Etapas 6 – Síntesis de *N*-((3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 55):



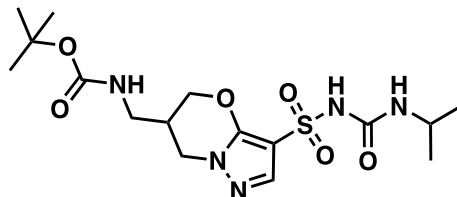
[370] Se preparó *N*-((3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1) al reemplazar 2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina por 3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-amina en la Etapa 1. LCMS: *m/z* = 406 [M+1].

Ejemplo 56

6-(aminometil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida

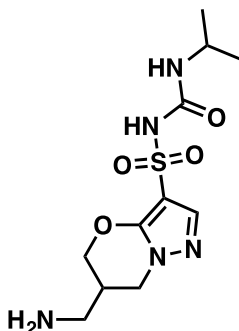


Etapa 1 – Síntesis de *ter*-butil ((3-(*N*-(isopropilcarbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-il)metil)carbamato:



[371] Se preparó *ter*-butil ((3-(*N*-(isopropilcarbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-il)metil)carbamato mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1) al reemplazar isocianato-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno por 2-isocianatopropano y 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por *ter*-butil ((3-sulfamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-il)metil)carbamato en la Etapa 1. MS: m/z 418 ($M+H^+$).

Etapa 2 – Síntesis de 6-(aminometil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 56):

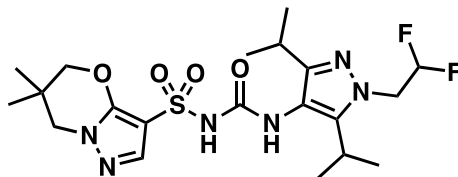


[372] Se agregó HCl (4N en dioxano, 0,6 ml, 2,3 mmol) por goteo a una solución de ((6-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)(isopropilcarbamoil)amida de sodio (34 mg, 77 μ mol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) a 10 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h, momento en el que se concentró hasta secarse y el residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O/10$ mM de NH_3 acuoso) para obtener 6-(aminometil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (11,8 mg, pureza 80 %, rendimiento: 38 %) como un sólido blanco (mezcla de enantiómeros). ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7,72 (brs, 3H), 7,59 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,61 (dd, J =

11,0, 2,9 Hz, 1H), 4,31-4,27 (m, 2H), 4,02 (dd, $J = 12,4, 7,8$ Hz, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). MS: m/z 318 ($M+H^+$).

Ejemplo 57

N-((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco



[373] Se agregó 1,1-difluoro-2-yodoetano (2,0 m, 22,8 mmol) a una solución de carbonato de potasio (2,10 g, 15,2 mmol) y 3,5-diisopropil-4-nitro-1*H*-pirazolo (1,50 g, 7,61 mmol) en DMF (15,2 ml), y la reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y acetato de isopropilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo crudo se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[374] Se agregó ácido clorhídrico (11,6 mol/l, 2 ml) a una mezcla del residuo crudo y zinc (1,49 g, 22,8 mmol) en ácido acético (15,2 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo crudo se diluyó con agua y acetato de isopropilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron con sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo crudo se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se agregó trifosgeno (220 mg, 0,72 mmol) en una porción a una solución agitada de 1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-pirazol-4-amina cruda (0,50 g, 2,2 mmol) y trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) en THF (7,2 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 30 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con heptano, y las sales de trietilamonio se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

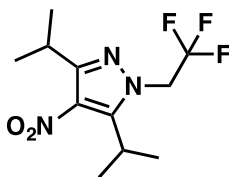
[375] Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 23 mg, 0,583 mmol) a una solución de 6,6-dimetil-5,7-dihidropirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (90 mg, 0,389 mmol) y 1-(2,2-difluoroetil)-4-isocianato-3,5-diisopropil-pirazol (100 mg, 0,389 mmol) en THF (3,9 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con 3 gotas de agua. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (2-30 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua) para obtener *N*-((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1*H*-

pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (149 mg, 78 %) como una sal de amonio. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,29 (s, 1H), 6,76 (bs, 1H), 6,42 – 6,05 (m, 1H), 4,35 (td, J = 14,6, 4,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,00 – 2,85 (m, 1H), 2,81 – 2,65 (m, 1H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,02 (s, 6H). MS: m/z 489,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 58

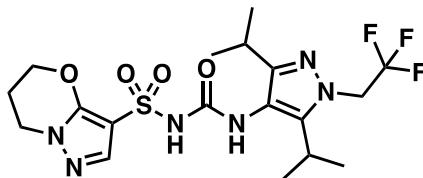
N-((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco

Etapas 1 – Síntesis de 3,5-diisopropil-4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol:



[376] Se agregó 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (4,5 ml 45,6 mmol) a una solución de carbonato de potasio (2,10 g, 15,2 mmol) y 3,5-diisopropil-4-nitro-1*H*-pirazol (1,50 g, 7,61 mmol) en DMF (15,2 ml), y la reacción se calentó a 80 °C durante 4 días. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y acetato de isopropilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice, 0 % a 50 % de acetato de isopropilo - heptano) para obtener 3,5-diisopropil-4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (0,90 g, 42 %).

Etapas 2 – Síntesis de *N*-((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (Ejemplo 58):



[377] Se agregó ácido clorhídrico (11,6 mol/l, 0,83 ml) a una mezcla de 3,5-diisopropil-4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (0,90 g, 3,2 mmol) y zinc (0,63 g, 9,7 mmol) en ácido acético (6,4 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo crudo se diluyó con agua y acetato de isopropilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron con sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo crudo se sometió a la

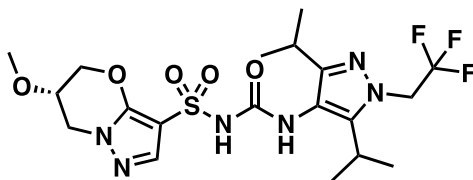
siguiente etapa sin purificación adicional.

Se agregó trifosgeno (163 mg, 0,534 mmol) en una porción a una solución agitada de 3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-amina cruda (400 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (0,24 ml, 1,68 mmol) en THF (5,3 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 30 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con heptano, y las sales de trietilamonio se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

[378] Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 22 mg, 0,545 mmol) a una solución de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (74 mg, 0,363 mmol) y 4-isocianato-3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (100 mg, 0,363 mmol) en THF (3,6 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con 3 gotas de agua. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (2-30 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua) para obtener *N*-((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (93 mg, 54 %) como una sal de amonio. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,35 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,88 (q, *J* = 9,1 Hz, 2H), 4,34 – 4,25 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,03 – 2,90 (m, 1H), 2,78 – 2,64 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). MS: *m/z* 479,2 (*M*+*H*⁺).

Ejemplo 59

(*S*)-*N*-((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (Ejemplo 59a)

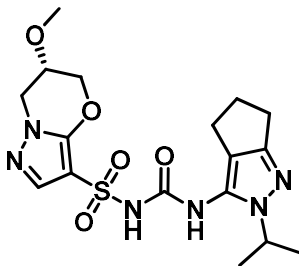


[379] Se preparó (*S*)-*N*-((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (purificada mediante HPLC de fase inversa (2-30 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua; 125 mg, 67 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 58) al reemplazar 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por (6*S*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 2. Se obtuvo como una sal de amonio y un estereoisómero único conocido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,42 (bs, 1H), 7,06 (bs, 1H), 4,89 (q, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* =

12,0 Hz, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 4,00 (bs, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,05 - 2,92 (m, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,06 (d, $J = 7,0$, 6H). MS: m/z 509,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 60

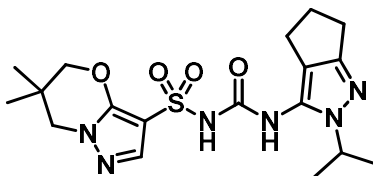
(*S*)-*N*-((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida de sodio (Ejemplo 60a)



[380] A una solución de (*S*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (250 mg, 1,07 mmol) en THF (4 ml), se agregó NaH (60 % en aceite mineral, 50 mg, 1,26 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 20 minutos, se agregó 3-isocianato-2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol (200 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas más. La mezcla se concentró, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (0-30 % de MeCN / 10mM de NH_4HCO_3 en agua) para obtener (*S*)-*N*-((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (83,2 mg, rendimiento: 18 %) como una sal de sodio. Estereoisómero único conocido obtenido. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 7,99$ (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 4H), 4,17-4,01 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 4H), 2,24-2,11 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). MS: m/z 425,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 61

N-((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida:

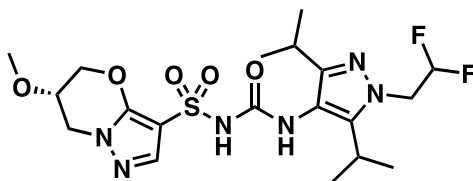


[381] Se preparó *N*-((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (purificada mediante HPLC de fase inversa (0-40 % de MeCN / 0,05 % de NH_4HCO_3 en agua), 12,1 mg, rendimiento: 4 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-il)carbamoil)-

6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 83) al reemplazar (S)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,82 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,43-2,40 (m, 4H), 2,21-2,17(m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,01 (s, 6H). MS: *m/z* 423,0 (M+H⁺).

Ejemplo 62

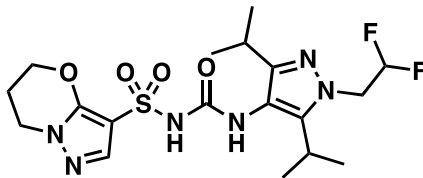
(S)-*N*-((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (Ejemplo 62a)



[382] Se preparó (S)-*N*-((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (purificada mediante HPLC de fase inversa (2-30 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua; 86,4 mg, 45 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 57) al reemplazar 6,6-dimetil-5,7-dihidropirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por (6*S*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 1. Se obtuvo como una sal de amonio y un estereoisómero único conocido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,31 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,24 (tt, *J* = 55,4, 4,1 Hz, 1H), 4,51 – 4,30 (m, 3H), 4,21 – 4,05 (m, 3H), 3,98 – 3,92 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,81 – 2,66 (m, 1H), 1,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). MS: *m/z* 491,2 (M+H⁺).

Ejemplo 63

N-((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco



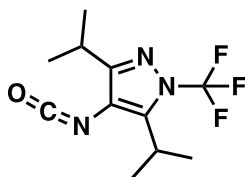
[383] Se preparó *N*-((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (purificada mediante HPLC de fase inversa (2-30 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua; 58,7

mg, 33 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 57) al reemplazar 6,6-dimetil-5,7-dihidropirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 1. Obtenida como una sal de amonio. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,28 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,24 (tt, J = 55,4, 4,1 Hz, 1H), 4,44 – 4,30 (m, 2H), 4,29 – 4,21 (m, 2H), 4,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,93 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,80 – 2,65 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 6H). MS: m/z 461,2 (M+H⁺).

Ejemplo 64

(*S*)-*N*-((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco

Etapa 1 – Síntesis de 4-isocianato-3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)pirazol:



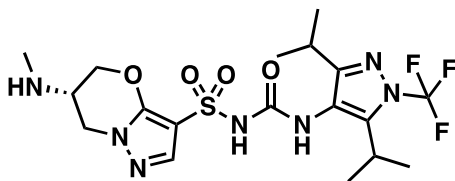
[384] Se agregaron carbonato de cesio (5,0 g, 15 mmol) y dibromodifluorometano (0,93 ml, 10 mmol) a una solución de 3,5-diisopropil-4-nitro-1*H*-pirazol (1,0 g, 5,1 mmol) en acetonitrilo (17 ml). La reacción se selló y se calentó a 55 °C durante 36 horas. La reacción se diluyó con agua y acetato de isopropilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo crudo se sometió a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Se agregó tetrafluoroborato de plata (1,5 g, 7,6 mmol) a una solución del residuo crudo en diclorometano (51 ml) a -78 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente lentamente, y la agitación continuó durante 1 hora adicional. La reacción se diluyó con DCM/MeOH, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró, y el residuo crudo se sometió a la siguiente reacción sin purificación adicional.

[385] Se agregó ácido clorhídrico (11,6 mol/l, 1,3 ml) a una mezcla del residuo crudo y zinc (990 mg, 15 mmol) en ácido acético (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo crudo se diluyó con agua y acetato de isopropilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron con sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo crudo se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[386] Se agregó trifosgeno (173 mg, 0,57 mmol) en una porción a una solución agitada de 3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)pirazol-4-amina (0,400 g, 1,70 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,79 mmol) en THF (5,7 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 30 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con heptano, y las sales de trietilamonio se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

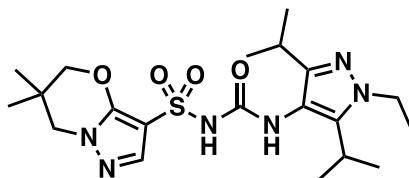
Etapas 2 – Síntesis de (S)-N-((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (Ejemplo 64a):



[387] Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 23 mg, 0,574 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-metil-N-[(6S)-3-sulfamoil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il]acetamida (126 mg, 0,383 mmol) y 4-isocianato-3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)pirazol (100 mg, 0,383 mmol) en THF (2,1 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con 3 gotas de hidróxido de sodio al 10 %, y la reacción se agitó durante 10 minutos más. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (2-20 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua) para obtener (S)-N-((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (86,9 mg, 46 %) como una sal de amonio. Estereoisómero único conocido obtenido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,37 (s, 1H), 7,30 (bs, 1H), 4,28 (dd, J = 11,0, 2,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 2H), 3,84 (dd, J = 12,2, 5,2 Hz, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 2H), 2,89 - 2,69 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,09 (d, J = 7,0 Hz, 6H). MS: m/z 494,2 (M+H⁺).

Ejemplo 65

N-((1-etil-3,5-diisopropil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco



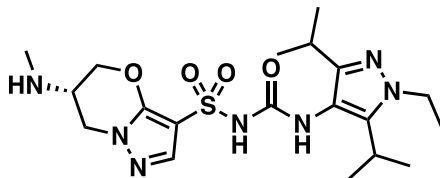
[388] Se agregó trifosgeno (261 mg, 0,853 mmol) en una porción a una solución agitada de 1-etil-3,5-diisopropil-pirazol-4-amina (0,500 g, 2,56 mmol) y trietilamina

(0,380 ml, 2,69 mmol) en THF (8,5 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 30 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con heptano, y las sales de trietilamonio se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

[389] Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 27 mg, 0,678 mmol) a una solución de 6,6-dimetil-5,7-dihidropirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (104,5 mg, 0,452 mmol) y 1-etil-4-isocianato-3,5-diisopropil-pirazol (100 mg, 0,452 mmol) en THF (4,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con 3 gotas de agua. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (2-30 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua) para obtener *N*-((1-etil-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (162 mg, 79 %) como una sal de amonio. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,34 (s, 1H), 6,80 (bs, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,90 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,76 – 2,62 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,09 – 0,96 (m, 12H). MS: *m/z* 453,3 (*M*+*H*⁺).

Ejemplo 66

(*S*)-*N*-((1-etil-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (Ejemplo 66a)

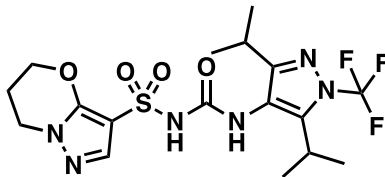


[390] Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 27 mg, 0,678 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-*N*-metil-*N*-[(6*S*)-3-sulfamoil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-il]acetamida (148 mg, 0,452 mmol) y 1-etil-4-isocianato-3,5-diisopropil-pirazol (100 mg, 0,452 mmol) en THF (2,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con 3 gotas de hidróxido de sodio al 10 %, y la reacción se agitó durante 10 minutos más. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (2-20 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua) para obtener (*S*)-*N*-((1-etil-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (50,9 mg, 23 %) como una sal de amonio. Estereoisómero único conocido obtenido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,28 (s, 1H), 6,71 (bs, 1H), 4,25 (dd, *J* = 10,9, 2,7 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 12,1, 4,9 Hz, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 1H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (dd, *J* = 12,0, 5,8 Hz, 1H), 3,08 (bs, 1H), 2,90 (p, *J* = 7,0, 6,5 Hz, 1H), 2,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,96 (s, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (d,

$J = 7,1 \text{ Hz}$, 6H), 1,06 (d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 6H). MS: m/z 454,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 67

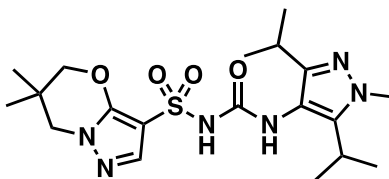
N-((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco



[391] Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 23 mg, 0,574 mmol) a una solución de 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (78 mg, 0,383 mmol) y 4-isocianato-3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)pirazol (100 mg, 0,383 mmol) en THF (3,8 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con 3 gotas de agua. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (2-30 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua) para obtener *N*-((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (71,9 mg, 40 %). Obtenida como una sal de amonio. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ - 7,30 (m, 2H), 4,36 (bs, 2H), 4,07 (t, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 2,84 - 2,66 (m, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 2H), 1,17 (d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 6H), 1,09 (d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 6H). MS: m/z 465,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 68

N-((3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco

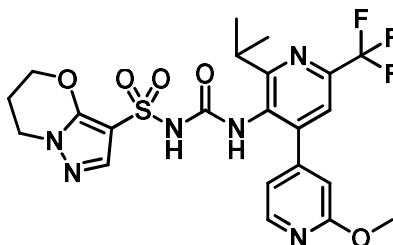


[392] Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 29 mg, 0,72 mmol) a una solución de 6,6-dimetil-5,7-dihidropirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (112 mg, 0,482 mmol) y 4-isocianato-3,5-diisopropil-1-metil-pirazol (100 mg, 0,482 mmol) en THF (4,8 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con 3 gotas de agua. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (2-30 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua) para obtener *N*-((3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (87 mg, 41 %) como una sal de amonio. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,40$ (s, 1H), 6,93 (bs, 1H), 3,98

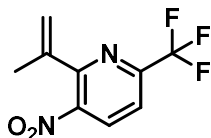
(s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,90 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,08 - 0,96 (m, 12H). MS: m/z 439,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 69

N-((2-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida de sodio:

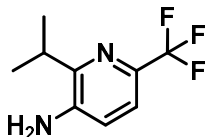


Etapas 1 – Síntesis de 3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometil)piridina:



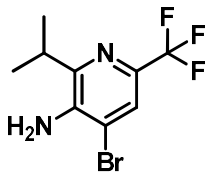
[393] Una mezcla de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (5,0 g, 25,44 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4,7 g, 27,98 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,86 g, 2,54 mmol) y K_2CO_3 (8,79 g, 63,59 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y H_2O (10 ml) se agitó a 80 °C durante 7 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (4,68 g, rendimiento: 91 %) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,34, (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,54-5,53 (m, 1H), 5,36-5,34 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,18 (s, 3H)

Etapas 2 – Síntesis de 2-isopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina:



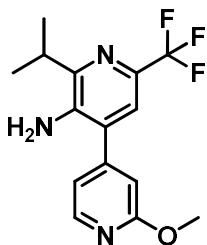
[394] Una mezcla de 3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (4,68 g, 23,15 mmol) y 10 % de Pd (2,46 g, 23,15 mmol) sobre carbón en EtOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla corta de Celite. El filtrado se concentró para obtener 2-isopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (4,45 g, rendimiento: 94 %) como un aceite incoloro. MS: m/z 205,1 ($M+H^+$).

Etapas 3 – Síntesis de 4-bromo-2-isopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina:



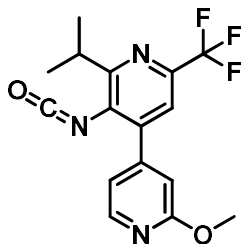
[395] A una solución de 2-isopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (500 mg, 2,45 mmol) en MeCN (8 ml), se agregó NBS (0,44 g, 2,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró, y el residuo crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-bromo-2-isopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (680 mg, rendimiento: 98 %) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,58 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,07-3,01 (m, 1H), 1,32 (d, J = 7,2Hz, 6H).

Etapas 4 – Síntesis de 2-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[4,4'-bipiridin]-3-amina:



[396] Una mezcla de 4-bromo-2-isopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (680 mg, 2,40 mmol), ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (551 mg, 3,60 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (176 mg, 0,24 mmol) y K_2CO_3 (830 mg, 6,01 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante columna en gel de sílice (0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 2-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[4,4'-bipiridin]-3-amina (700 mg, rendimiento: 94 %) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,96 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,07-3,02 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

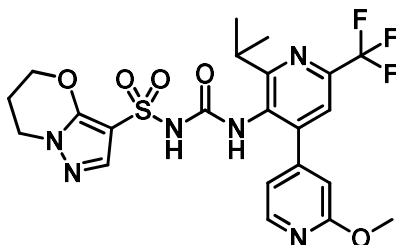
Etapas 5 – Síntesis de 3-isocianato-2-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-4,4'-bipiridina:



[397] A una solución de 2-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[4,4'-bipiridin]-3-amina

(200 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,64 mmol) en THF (5 ml), se agregó trifosgeno (76 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice para retirar el clorhidrato de trietilamina. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-isocianato-2-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-4,4'-bipiridina (180 mg, rendimiento: 83 %) como un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa directamente.

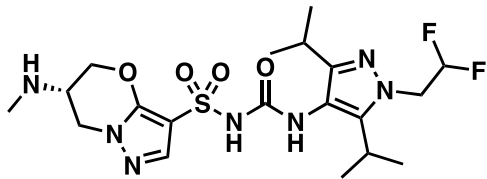
Etapas 6 – Síntesis de *N*-((2-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 69):



[398] A una solución de 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (180 mg, 0,89 mmol) en THF (5 ml), se agregó NaH (60 % en aceite mineral, 26 mg, 1,06 mmol) a 0 °C. Después de 20 minutos, se agregó 3-isocianato-2-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-4,4'-bipiridina (300 mg, 0,89 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas más. La mezcla se concentró, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (22-52 % de MeCN / 10mM de NH₄HCO₃ en agua) para obtener *N*-((2-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[4,4'-bipiridin]-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (155 mg, rendimiento: 30 %) como una sal de sodio. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,13-8,12 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,36-4,34 (m, 2H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). MS: *m/z* 541,0 (*M*+H⁺).

Ejemplo 70

(*S*)-*N*-((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (Ejemplo 70a)

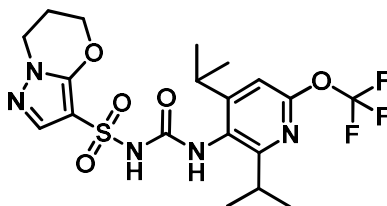


[399] Se preparó (*S*)-*N*-((1-(2,2-difluoroetil)-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco

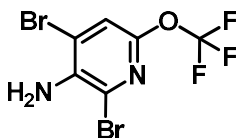
(purificada mediante HPLC de fase inversa (2-30 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua; 71,7 mg, 38 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (S)-N-((1-etil-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 66) al reemplazar 1-etil-4-isocianato-3,5-diisopropil-pirazol por 1-(2,2-difluoroetil)-4-isocianato-3,5-diisopropil-pirazol en la Etapa 1. Se obtuvo como una sal de amonio y un estereoisómero único conocido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,28 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,51 – 5,97 (m, 1H), 4,36 (td, J = 14,6, 4,1 Hz, 2H), 4,25 (dd, J = 11,0, 2,7 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 12,1, 4,9 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,0, 6,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 12,1, 5,7 Hz, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 1H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,83 – 2,65 (m, 1H), 2,34 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS: m/z 490,2 (M+H⁺).

Ejemplo 71

N-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida de sodio:

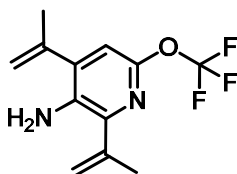


Etapa 1 – Síntesis de 2,4-dibromo-6-(trifluorometoxi)piridin-3-amina:



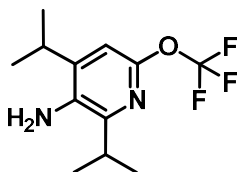
[400] Se agregó una solución de Br₂ (0,25 ml, 4,87 mmol) en HOAc (3 ml) por goteo a una solución en agitación de 6-(trifluorometoxi)piridin-3-amina (400 mg, 2,25 mmol) en EtOH (15 ml) y HOAc (1,5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas más. La mezcla de reacción se concentró. Se agregaron DCM (30 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) al residuo crudo. La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 2,4-dibromo-6-(trifluorometoxi)piridin-3-amina (670 mg, rendimiento: 89 %) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,18 (s, 1H), 4,59 (s, 2H).

Etapla 2 – Síntesis de 2,4-di(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometoxi)piridin-3-amina:



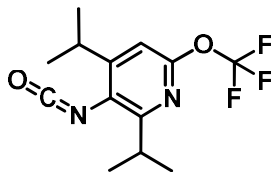
[401] Una mezcla de 2,4-dibromo-6-(trifluorometoxi)piridin-3-amina (670 mg, 1,99 mmol), éster de pinacol de ácido isopropenilborónico (771 mg, 4,59 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0,2 mmol) y Cs₂CO₃ (2,28 g, 6,98 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (1,5 ml) se agitaron a 100 °C durante 8 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 2,4-di(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometoxi)piridin-3-amina (450 mg, rendimiento: 87 %) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,64 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,43-5,33 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Etapla 3 – Síntesis de 2,4-diisopropil-6-(trifluorometoxi)piridin-3-amina:



[402] A una solución agitada de 2,4-di(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometoxi)piridin-3-amina (450 mg, 1,74 mmol) en EtOH (8 ml), se agregó 10 % de paladio (19 mg, 0,17 mmol) sobre carbón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla corta de Celite. El filtrado se concentró para obtener 2,4-diisopropil-6-(trifluorometoxi)piridin-3-amina (390 mg, rendimiento: 85 %) como un aceite amarillo claro. MS: m/z 263,2 (M+H⁺).

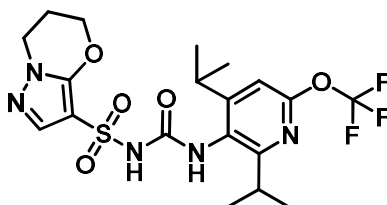
Etapla 4 – Síntesis de 3-isocianato-2,4-diisopropil-6-(trifluorometoxi)piridina:



[403] A una solución agitada de 2,4-diisopropil-6-(trifluorometoxi)piridin-3-amina (150 mg, 0,57 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,43 mmol) en THF (5 ml), se agregó trifosgeno (85 mg, 0,29 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la

mezcla de reacción se filtró. El filtro se lavó con EtOAc (5 ml). El filtrado se concentró para obtener 3-isocianato-2,4-diisopropil-6-(trifluorometoxi)piridina (160 mg, rendimiento: 97 %) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente.

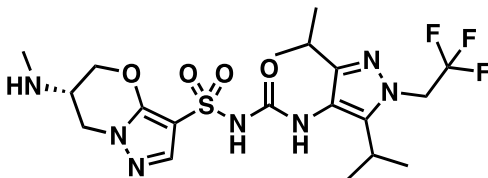
Etapa 5 – Síntesis de *N*-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 71):



[404] A una solución de 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (100 mg, 0,49 mmol) en THF (5 ml), se agregó NaH (60 % en aceite mineral, 26 mg, 0,64 mmol) a 0 °C. Después de 20 minutos, se agregó 3-isocianato-2,4-diisopropil-6-(trifluorometoxi)piridina (156 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas más. La mezcla se concentró, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (0-60 % de MeCN / 0,1 % de NH₄HCO₃ en agua) para obtener *N*-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (147,3 mg, rendimiento: 57 %) como una sal de sodio. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,41-4,39 (m, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,13-3,02 (m, 1H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,07-1,03 (m, 12H). MS: *m/z* 492,2 (M+H⁺).

Ejemplo 72

(*S*)-*N*-((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (Ejemplo 72a)

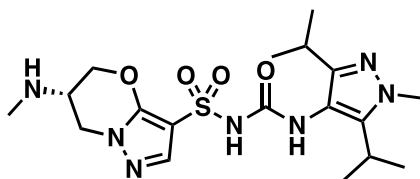


[405] Se preparó (*S*)-*N*-((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (purificada mediante HPLC de fase inversa (2-20 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua; 91,2 mg, 46 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((1-etil-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 66) al reemplazar 1-etil-4-isocianato-3,5-diisopropil-pirazol por 4-isocianato-

3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol en la Etapa 1. Se obtuvo como una sal de amonio y un enantiómero único conocido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,28 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,85 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 4,25 (dd, J = 10,8, 2,7 Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 11,0, 6,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 12,1, 5,8 Hz, 1H), 3,12 – 3,03 (m, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 1H), 2,80 – 2,65 (m, 1H), 2,34 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS: m/z 508,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 73

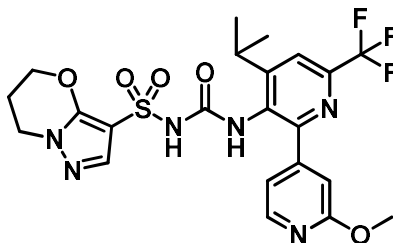
(*S*)-*N*-((3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (Ejemplo 73a)



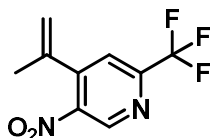
[406] Se preparó (*S*)-*N*-((3,5-diisopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (purificada mediante HPLC de fase inversa (2-20 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua); 50,4 mg, 24 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (*S*)-*N*-((1-etil-3,5-diisopropil-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 66) al reemplazar 1-etil-4-isocianato-3,5-diisopropil-pirazol por 4-isocianato-3,5-diisopropil-1-metil-pirazol en la Etapa 1. Se obtuvo como una sal de amonio y un enantiómero único conocido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,28 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,25 (dd, J = 11,0, 2,7 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 12,1, 4,9 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,0, 6,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 12,1, 5,7 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 1H), 2,80 – 2,65 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,14 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS: m/z 440,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 74

N-((4-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida de sodio:

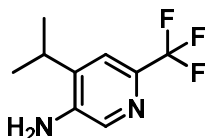


Etapa 1 – Síntesis de 5-nitro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(trifluorometil)piridina:



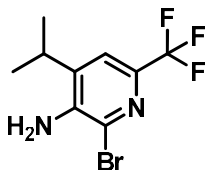
[407] Una mezcla de 4-cloro-5-nitro-2-(trifluorometil)piridina (500 mg, 2,21 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,41 g, 2,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,16 g, 0,22 mmol) y K₂CO₃ (0,76 g, 5,52 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (2 ml) se agitaron a 80 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 5-nitro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (420 mg, rendimiento: 82 %) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,12 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 2,14 (s, 3H)

Etapla 2 – Síntesis de 4-isopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina:



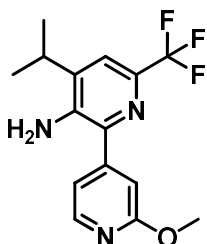
[408] Una mezcla de 5-nitro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (420 mg, 1,81 mmol) y 10 % de Pd (190 mg, 1,81 mmol) sobre carbón en EtOH (8 ml) se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla corta de Celite. El filtrado se concentró para obtener 4-isopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (300 mg, rendimiento: 81 %) como un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa directamente. MS: m/z 205,2 (M+H⁺).

Etapla 3 – Síntesis de 2-bromo-4-isopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina:



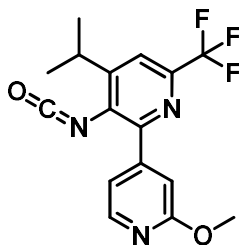
[409] A una solución de 4-isopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (300 mg, 1,47 mmol) en MeCN (6 ml), se agregó NBS (261 mg, 1,47 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 2-bromo-4-isopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (350 mg, rendimiento: 84 %) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,37 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,07-3,01 (m, 1H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 6H)

Etapas 4 – Síntesis de 4-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-3-amina:



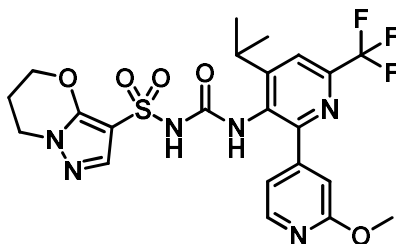
[410] Una mezcla de 2-bromo-4-isopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (300 mg, 1,06 mmol), ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (243 mg, 1,59 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (78 mg, 0,11 mmol) y K₂CO₃ (366 mg, 2,65 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-3-amina (290 mg, rendimiento: 94 %) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,30 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,96-2,88 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H)

Etapas 5 – Síntesis de 3-isocianato-4-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-2,4'-bipiridina:



[411] A una solución de 4-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-3-amina (100 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,32 mmol) en THF (4 ml), se agregó trifosgeno (38 mg, 0,13 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice para retirar el clorhidrato de trietilamina. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-isocianato-4-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-2,4'-bipiridina (180 mg, rendimiento: 92 %) como un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa directamente.

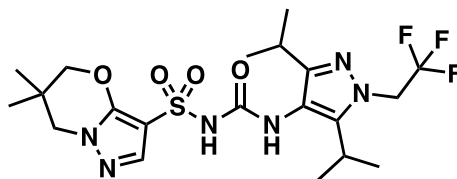
Etapas 6 – Síntesis de *N*-((4-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 74):



[412] A una solución de 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (180 mg, 0,89 mmol) en THF (5 ml), se agregó NaH (60 % en aceite mineral, 26 mg, 1,06 mmol) a 0 °C. Después de 20 minutos, se agregó 3-isocianato-4-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-2,4'-bipiridina (300 mg, 0,89 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (24-54 % de MeCN / 10mM de NH₄HCO₃ en agua) para obtener *N*-((4-isopropil-2'-metoxi-6-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (9,2 mg, rendimiento: 2 %) como una sal de sodio. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,13-8,12 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,35-4,32 (m, 2H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). MS: *m/z* 541,1 (M+H⁺).

Ejemplo 75

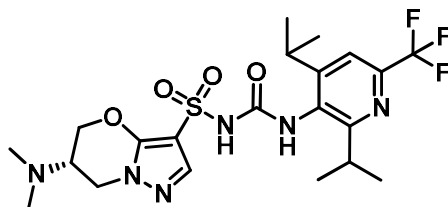
N-((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco



[413] Se preparó *N*-((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (purificada mediante HPLC de fase inversa (2-20 % de MeCN / 0,1 % de hidróxido de amonio en agua); 115 mg, 62 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((3,5-diisopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 58) al reemplazar 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,6-dimetil-5,7-dihidropirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 2. Obtenida como una sal de amonio. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,45 (bs, 1H), 7,07 (bs, 1H), 4,90 (q, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,98 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,76 - 2,59 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,08 - 0,97 (m, 12H). MS: *m/z* 507,2 (M+H⁺).

Ejemplo 76

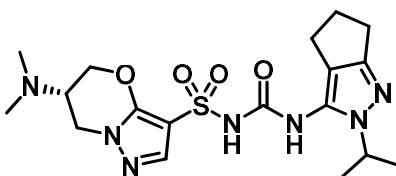
(S)-N-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 76a)



[414] Se preparó (S)-N-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (purificada mediante HPLC de fase inversa (21-51 % de MeCN / 0,1 % de NH₄HCO₃ en agua), 27,8 mg, rendimiento: 16 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (S)-N-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 80) al reemplazar (S)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida por (6S)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 5. Estereoisómero único conocido obtenido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11,06 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61-7,60 (m, 2H), 4,49-4,47 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,20-0,97 (m, 12H). MS: m/z 519,1 (M+H⁺).

Ejemplo 77

(S)-6-(dimetilamino)-N-((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 77a)

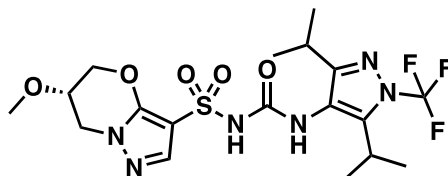


[415] Se preparó (S)-6-(dimetilamino)-N-((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (purificada mediante HPLC de fase inversa (67-77 % de MeCN / 10mM de NH₄HCO₃ en agua), 12,1 mg, rendimiento: 4 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (S)-N-((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 83) al reemplazar (S)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida por (S)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 1. Estereoisómero único conocido

obtenido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,99 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,41-4,39 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,50-2,42(m, 4H), 2,26 (s, 6H), 2,24-2,21 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS: m/z 438,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 78

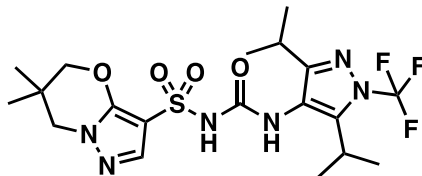
(*S*)-*N*-((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 78a)



Se preparó (*S*)-*N*-((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (purificada mediante HPLC de fase inversa (2-30 % de MeCN / en agua); 78,4 mg, 41 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 67) al reemplazar 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por (6*S*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 1. Estereoisómero único conocido obtenido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,55 - 7,27 (m, 2H), 4,53 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 3H), 4,00 (bs, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,86 - 2,69 (m, 1H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,09 (d, J = 7,1 Hz, 6H). MS: m/z 495,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 79

N-((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida

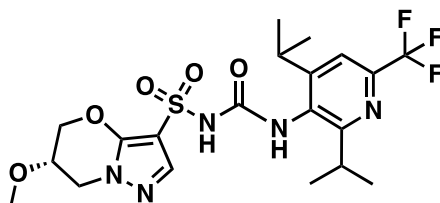


[416] Se preparó *N*-((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (purificada mediante HPLC de fase inversa (2-30 % de MeCN / en agua); 53,3 mg, 28 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de *N*-((3,5-diisopropil-1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 67) al reemplazar 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,6-dimetil-5,7-dihidropirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 1. Estereoisómero único conocido obtenido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =

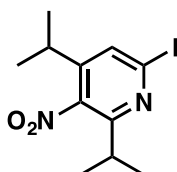
10,77 (s, 1H), 7,76 - 7,49 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 2,76 – 2,66 (m, 1H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,03 (s, 6H). MS: m/z 493,2 (M+H⁺).

Ejemplo 80

(S)-N-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (Ejemplo 80a)

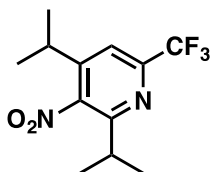


Etapas 1 – Síntesis de 6-yodo-2,4-diisopropil-3-nitropiridina:



[417] A una solución de 6-cloro-2,4-diisopropil-3-nitropiridina (1 g, 4,12 mmol) y NaI (1,85 g, 12,36 mmol) en MeCN (10 ml) se agregó TMSCl (716 mg, 6,59 mmol) por goteo a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo) para obtener 6-yodo-2,4-diisopropil-3-nitropiridina (370 mg, rendimiento: 27 %) como un sólido amarillo. MS: m/z 334,9 (M+H⁺).

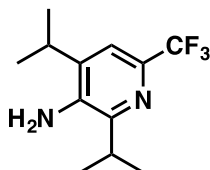
Etapas 2 – Síntesis de 2,4-diisopropil-3-nitro-6-(trifluorometil)piridina:



[418] A una solución de 6-yodo-2,4-diisopropil-3-nitropiridina (880 mg, 2,63 mmol) en DMF (50 ml) se agregó metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (3,54 g, 18,43 mmol), CuI (3,51 g, 18,43 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo

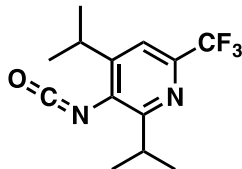
crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo) para obtener 2,4-diisopropil-3-nitro-6-(trifluorometil)piridina (540 mg, rendimiento: 74 %) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,57 (s, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8, 6H), 1,25 (d, J = 6,8, 6H). MS: m/z 276,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapas 3 – Síntesis de 2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina:



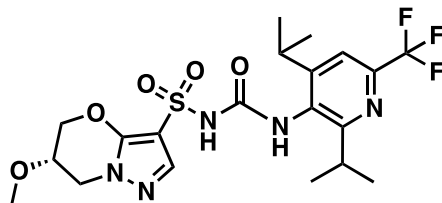
[419] A una solución de 2,4-diisopropil-3-nitro-6-(trifluorometil)piridina (540 mg, 1,95 mmol) en EtOH (34 ml), se agregó 10 % de paladio (228 mg, 2,15 mmol) sobre carbón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno (15 psi). La reacción se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró para obtener 2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (418 mg, rendimiento: 87 %) como un líquido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,27 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8, 6H), 1,28 (d, J = 6,8, 6H). MS: m/z 247,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapas 4 – Síntesis de 3-isocianato-2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridina:



[420] A una solución de 2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (100 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,61 mmol) en THF anhidro (2 ml), se agregó trifosgeno (60 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró para obtener 3-isocianato-2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridina (111 mg crudo, pureza: 82 %) como un sólido blanco.

Etapas 5 – Síntesis de (S)-N-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida, amoníaco (Ejemplo 80):

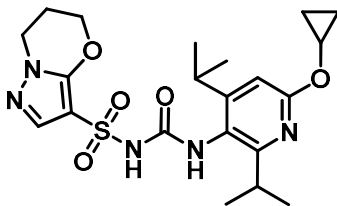


[421] A una solución de (S)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (78 mg, 0,33 mmol) en THF anhidro (5 ml) y DMF (1 ml) se agregó NaH

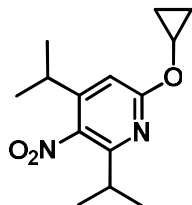
(60 % en aceite mineral, 16 mg, 0,40 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, se agregó una solución de 3-isocianato-2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridina (109 mg, 0,40 mmol) en THF (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas más. La mezcla se concentró y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (22-52 % de MeCN / 0,1 % de NH_4HCO_3 en agua) para obtener (*S*)-*N*-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (98,6 mg, rendimiento: 57 %) como una sal de amonio. Estereoisómero único conocido obtenido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11,04 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 4,65 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,26-4,20 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 1,15-1,01 (m, 12H). MS: m/z 506,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 81

N-((6-ciclopropoxi-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida de sodio

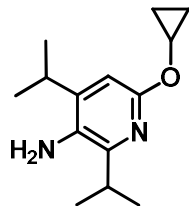


Etapas 1 – Síntesis de 6-ciclopropoxi-2,4-diisopropil-3-nitropiridina:



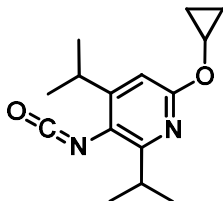
[422] A una mezcla de 6-cloro-2,4-diisopropil-3-nitropiridina (518 mg, 2,13 mmol) y Cs_2CO_3 (2,1 g, 6,4 mmol) en DMSO (26 ml), se agregó ciclopropanol (1,24 g, 21,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 6-ciclopropoxi-2,4-diisopropil-3-nitropiridina (116 mg, rendimiento: 21 %) como un aceite amarillo. MS: m/z 265,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapas 2 – Síntesis de 6-ciclopropoxi-2,4-diisopropilpiridin-3-amina:



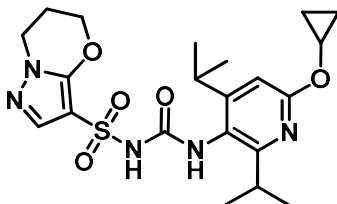
[423] Una mezcla de 6-ciclopropoxi-2,4-diisopropil-3-nitropiridina (178 mg, 0,67 mmol), NH_4Cl (180 mg, 3,37 mmol) y polvo de Fe (188 mg, 3,37 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (2 ml) se agitaron a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla corta de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con EtOAc (5 ml x 3). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (10-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para obtener 6-ciclopropoxi-2,4-diisopropilpiridin-3-amina (110 mg, rendimiento: 51 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,54 (s, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,79 - 0,69 (m, 4H)

Etapas 3 – Síntesis de 6-ciclopropoxi-3-isocianato-2,4-diisopropilpiridina:



[424] A una solución de 6-ciclopropoxi-2,4-diisopropilpiridin-3-amina (110 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,26 mmol) en THF (10 ml), se agregó trifosgeno (56 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró para retirar las sales de trietilamonio. El filtrado, que contiene 6-ciclopropoxi-3-isocianato-2,4-diisopropilpiridina, se usó directamente como una solución de THF en la siguiente etapa.

Etapas 4 – Síntesis de *N*-((6-ciclopropoxi-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 81):

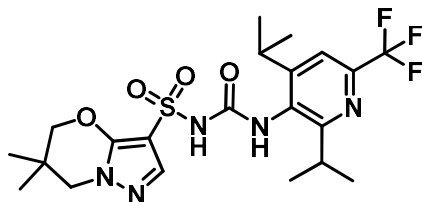


[425] A una solución de 6-ciclopropoxi-3-isocianato-2,4-diisopropilpiridina (109 mg,

0,42 mmol) en THF (10 ml) y DMF (2 ml), se agregó NaH (60 % en aceite mineral, 25 mg, 0,63 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se agregó una solución de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (85 mg, 0,42 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente agitando durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (23-53 de MeCN /10 mM de NH₄HCO₃ en agua) para obtener *N*-((6-ciclopropoxi-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (110 mg, rendimiento: 54 %) como una sal de sodio. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,67 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,42-4,40 (m, 2H), 4,16-4,14 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,20-2,18 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 12H), 0,76-0,71 (m, 2H), 0,64-0,60 (m, 2H). MS: *m/z* 464,1 (M+H⁺).

Ejemplo 82

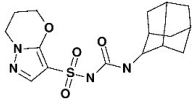
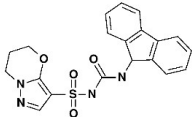
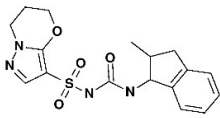
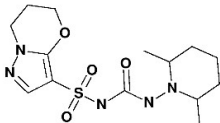
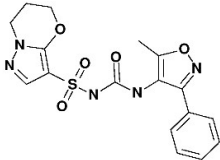
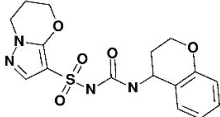
N-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida:

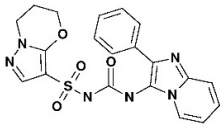
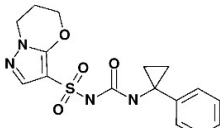
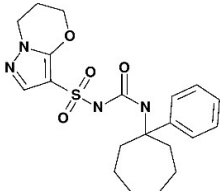
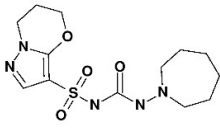
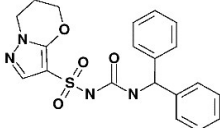
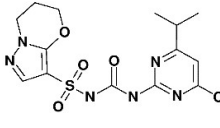


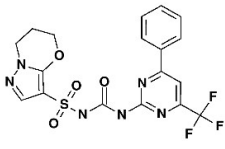
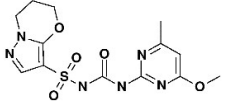
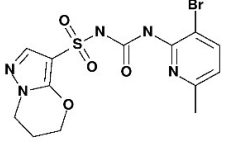
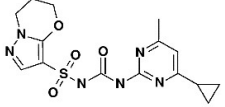
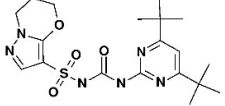
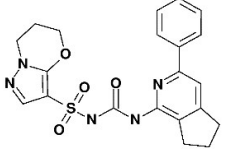
[426] Se preparó *N*-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (purificada mediante cromatografía de fase inversa HPLC (22-52 % de MeCN / 0,1 % de NH₄HCO₃ en agua), 59,6 mg, rendimiento: 33 %) mediante el uso del procedimiento general descrito para la preparación de (S)-*N*-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 80) al reemplazar (S)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida por 6,6-dimetil-5,7-dihidropirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida en la Etapa 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11,02 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,23-3,07 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 1H), 1,20-1,05 (m, 12H), 1,04 (s, 6H). MS: *m/z* 504,1 (M+H⁺).

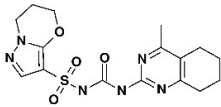
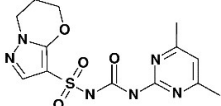
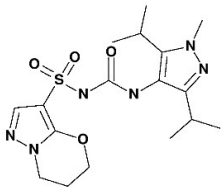
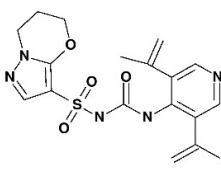
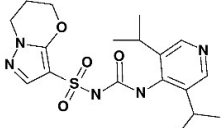
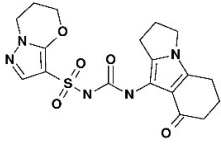
[427] Los compuestos de ejemplo y los datos químicos también se proporcionan en la Tabla A1.

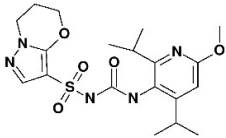
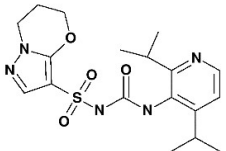
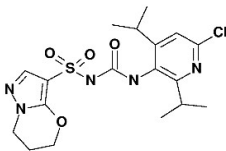
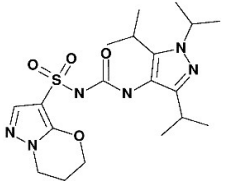
Tabla A1

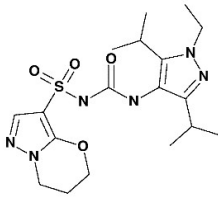
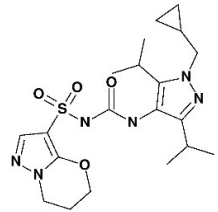
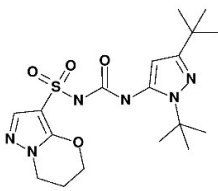
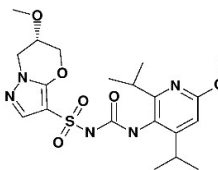
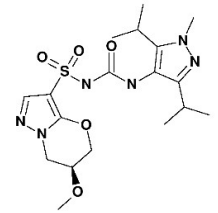
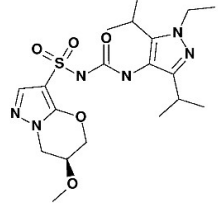
Compuesto	Nombre	m/z [M+1]	Datos de ¹ H RMN
	N-(((1R,3S,5r)-adamantan-2-yl)carbamoyl)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	381	
	N-((9H-fluoren-9-yl)carbamoyl)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	411	
	N-((2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	377	
	N-((2,6-dimetilpiperidin-1-yl)carbamoyl)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	358	
	N-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	404	
	N-(croman-4-yl)carbamoyl)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	379	

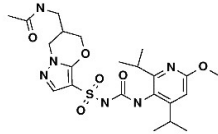
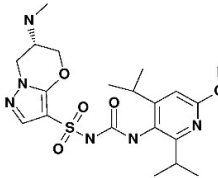
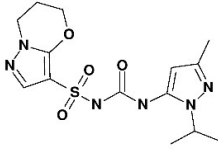
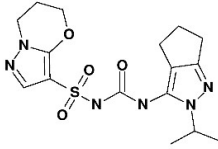
	N-((2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	439	
	N-((1-fenilciclopropil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	363	
	N-((1-fenilcicloheptil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	419	
	N-(azepan-1-ilcarbamoil)-6,7N-(azepan-1-ilcarbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	344	
	N-(benzhidrilcarbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	413	
	N-((4-cloro-6-isopropilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	401	

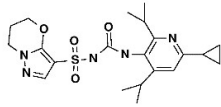
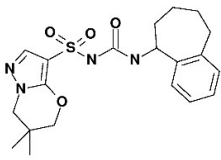
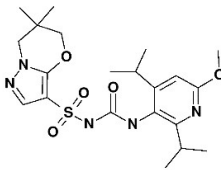
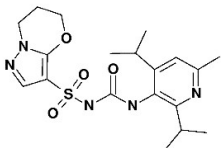
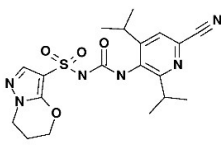
	N-((4-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	469	
	N-((4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	369	
	N-((3-bromo-6- metilpiridin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	417	
	N-((4-ciclopropil-6-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	379	
	N-((4,6-di-ter-butilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	437	
	N-((3-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	440	

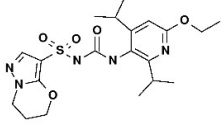
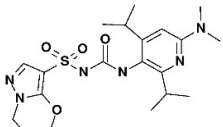
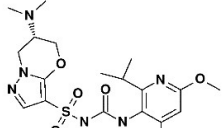
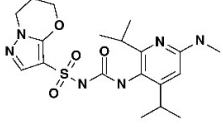
	N-((4-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	393	
	N-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	353	
	N-((3,5-diisopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	411	
	N-((3,5-di(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	403,8	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,26 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,92 (s, 6H).
	N-((3,5-diisopropilpiridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	408,1	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,33 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,39 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 12H).
	N-((8-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirrol-9-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	419,8	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11,17 (brs, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,43 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

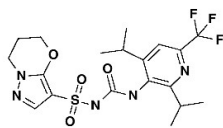
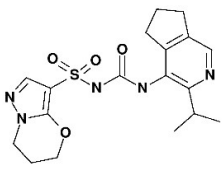
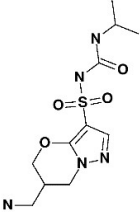
			2,34-2,26 (m, 4H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 2H).
	N-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	438,1	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10,71 (brs, 1H), 7,70 (brs, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,45 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,22-0,94 (m, 12H).
	N-((2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	407,9	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10,81 (brs, 1H), 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,14 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 12H).
	N-((6-cloro-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	441,8	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,94 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 2H), 1,15-1,00 (m, 12H).
	N-((1,3,5-triisopropil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	439	

	N-((1-etil-3,5-diisopropil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	425	
	N-((1-(ciclopropilmetil)-3,5-diisopropil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	451	
	N-((1,3-di-ter-butil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	425	
	(S)-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio	467,8	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,33 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,47 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,17-4,10 (m, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,34 (superposición, 3H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 1,05-1,01 (m, 12H).
	N-((3,5-diisopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	441	
	(R)-N-((1-etil-3,5-diisopropil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	455	

	N-((3-(N-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida	509,2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,11 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,82-3,74 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 3H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,10-0,96 (m, 12H).
	(S)-N-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	465,2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,33 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,26 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 10,8, 5,2 Hz, 1H), 3,83-3,77 (m, 4H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,33 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,10-0,90 (m, 12H).
	N-((1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	368,8	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,29 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
	N-((2-isopropil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	395	

	N-((6-ciclopropil-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	448	
	6,6-dimetil-N-((6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	419	(500 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,52 (br.s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 4H), 6,75-6,70 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,83-2,73 (m, 2H), 1,84-1,59 (m, 5H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,05 (s, 6H). MS: m/z 419 (M+H ⁺).
	N-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	466	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,94(s, 2H), 3,78 (s, 5H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,98-2,97 (m, 1H), 1,10-0,90 (m, 18H)
	N-((2,4-diisopropil-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	422,2	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,31-4,26 (m, 2H), 4,06 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 12H).
	N-((6-ciano-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	433,2	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,71 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,26 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,32 (superposición, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 12H).

	((6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)((6-etoxi-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)amida de sodio	452,2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,53 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,38 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 2H), 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10-0,90 (m, 12H).
	((6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)((6-(dimetilamino)-2,4-diisopropilpiridin-3-il)carbamoil)amida de sodio	451,2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,05-0,95 (m, 12H).
	(S)-N-((2,4-diisopropil-6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	481,2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,40 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 1,20-1,00 (m, 12H).
	N-((2,4-diisopropil-6-(metilamino)piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	437,2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,48 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,20-6,18 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,43 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 4H), 2,24-2,17 (m, 2H), 1,10-0,90 (m, 12H).

	N-((2,4-diisopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	476,1	(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10,98 (brs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,16-1,03 (m, 12H).
	N-((3-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	406	
	6-(aminometil)-N-(isopropilcarbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida	318	(500 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,72 (br.s, 3H), 7,59 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,61 (dd, J = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 4,31-4,27 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 12,4, 7,8 Hz, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Métodos de evaluación biológica

Abreviaturas

PBMC: células mononucleares de sangre periférica

KC: células de Kupffer

FBS: suero bovino fetal

LPS: lipopolisacáridos

Ensayos inhibidores y de activación de NLRP3

[428] Algunos de los siguientes ensayos se usaron para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos sobre el inflamasoma NLRP3 mediante el uso de un estímulo de activación de inflamasoma común: nigericina.

Ejemplo B1: Cultivo celular

[429] Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas, que consisten en linfocitos (linfocitos T, B y células NK), monocitos y células dendríticas, se aislaron de manera reciente de sangre periférica humana de donantes sanos. Las

células se obtuvieron a través de un programa de donantes aprobado por IRB mediante iXCells Biotechnologies en donde se evaluaron a todos los donantes por infecciones bacterianas y virales. Las células se purificaron de sangre periférica mediante el uso de la centrifugación de gradiente ficoll.

[430] Las células de Kupffer (KC) humanas, macrófagos hepáticos especializados que se ubican en el espacio de Disse, se obtuvieron mediante el aislamiento de gradiente de especímenes de hígado cosechados después de la muerte por Samsara Sciences. Las células se obtuvieron a través de un programa de donantes aprobado por IRB por Samsara Sciences y todos los donantes tuvieron un resultado negativo de infecciones bacterianas y virales.

Ejemplo B2: Ensayos de activación de inflamasoma NLRP3

[431] Las PMBC recientes o criopreservadas se sembraron en una placa de 96 cavidades con fondo en V a $0,5-1 \times 10^5$ células por cavidad y se incubaron durante la noche a 37°C con 5 % de CO₂ en medio RPMI 1640 con suplemento GlutaMAX, 4,5 g/l de D-glucosa, 10 % de suero bovino fetal (FBS), 100 mM de piruvato de sodio, 1 % de penicilina/estreptomicina, 10 mM de HEPES y 0,05 mM de β-mercaptoetanol. Las células de KC aisladas recientemente o criopreservadas se sembraron en placas de 96 cavidades de fondo plano a $0,6-1,5 \times 10^5$ células/cavidad y se incubaron durante la noche a 37°C, 5 % de CO₂ en medio RPMI 1640 con suplemento GlutaMAX, FBS, 1 % de penicilina/estreptomicina y 10 mM de HEPES. Al día siguiente, las células se cebaron con 100 ng/ml de lipopolisacáridos (LPS; Sigma Aldrich) en RPMI 1640 libre de FBS durante 3 h. Luego de la etapa de cebado, el medio se retiró, y las PBMC se preincubaron con concentraciones en serie de compuestos de prueba (0,00017 – 10 μM) o vehículo (DMSO) durante 30 min en medio libre de FBS antes de agregar el activador de NLRP3. Luego, las células se estimularon con 10 μM de nigericina (Sigma Aldrich; InvivoGen) durante 1,5 h. Las placas se centrifugaron a 1500 rpm durante 3 minutos para peletizar las células, y el sobrenadante se transfirió a placas nuevas para experimentos posteriores.

Medición de citocinas/ evaluación de actividad de inflamasoma NLRP3

[432] Para los ensayos ELISA, las células se sembraron en placas de 96 cavidades. Después del estudio, los sobrenadantes se retiraron y los niveles de IL-1β, IL18 y TNFα (Quantikine ELISA, R&D systems) maduros se midieron en medio condicionado por células mediante ELISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ejemplo B3: Ensayo CTG (CellTiter-Glo)

[433] La viabilidad de las células tratadas con compuestos se midió mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) que mide el contenido de ATP de

células que es proporcional a la cantidad de células vivas dentro de una cavidad. Este es un cribado inverso para establecer que la reducción de los niveles de IL-1 β en células tratadas con compuestos y estimuladas con LPS y nigericina no se debe a la citotoxicidad, sino a la inhibición de la vía del inflamasoma. Los compuestos que inhiben la activación del inflamasoma NLRP3, en última instancia, aumentaron la viabilidad de células estimuladas con LPS y nigericina al bloquear la piroptosis mediada por NLRP3 que, de otra manera, produciría la lisis celular.

Ejemplo B4: *TNF- α*

[434] Los niveles de TNF α de células estimuladas con LPS y nigericina se midieron mediante el ensayo HTRF (Cisbio, Bedford, MA). Los compuestos sensibles a la vía del inflamasoma no inhibieron la producción de TNF α , que solo dependió de la estimulación de LPS y que continuó a través de la vía de TLR4/NF κ B. La medición de la producción de TNF alfa también sirvió como cribado inverso técnico para eliminar compuestos que interfieren con los reactivos HTRF. Por lo tanto, los compuestos que inhiben los niveles de IL-1 β y TNF α se sometieron a clasificación por no ser sensibles a inflamasoma o interferir con la lectura HTRF.

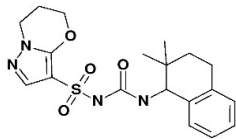
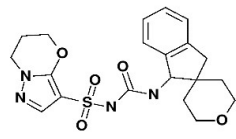
Resultados del ensayo

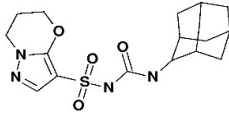
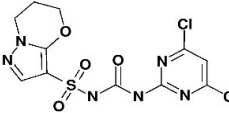
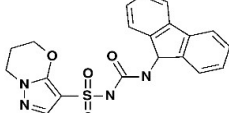
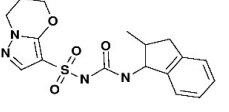
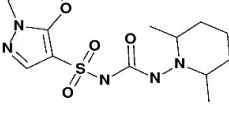
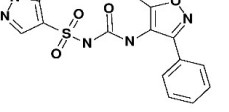
[435] A continuación se muestran los resultados de algunos compuestos. Para la tabla

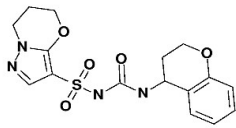
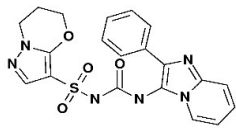
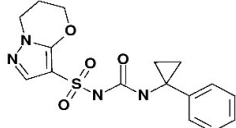
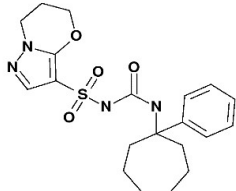
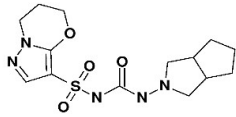
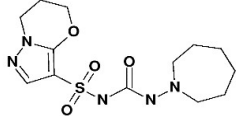
a

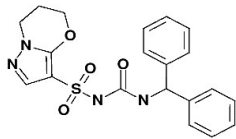
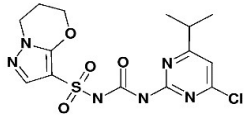
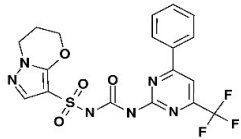
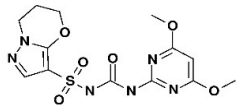
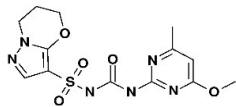
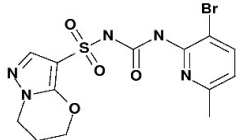
continuación,

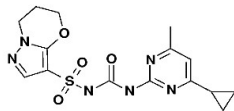
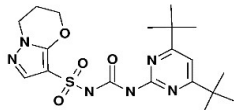
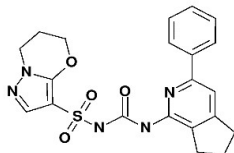
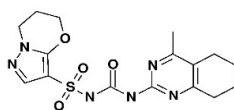
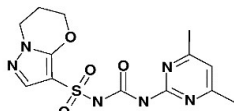
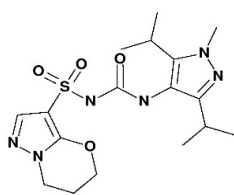
A: <100nM; B: 100nM - 1 μ M; C: 1 - 10 μ M; D: >10 μ M

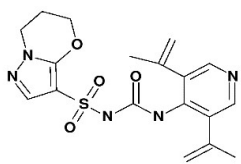
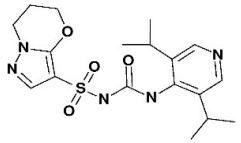
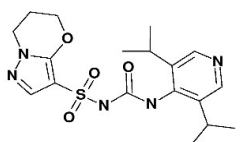
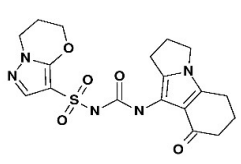
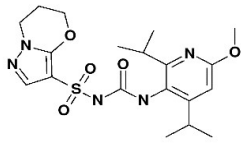
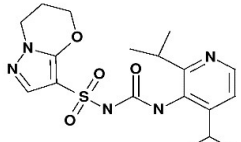
Compuesto	pIC50 de IL-1B (μ M)	pIC50 de CTG	pIC50 de TNF α
	D		
	D		

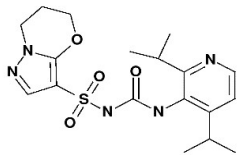
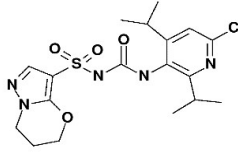
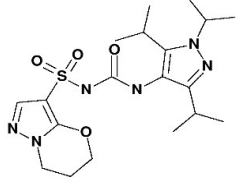
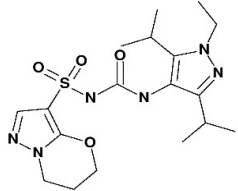
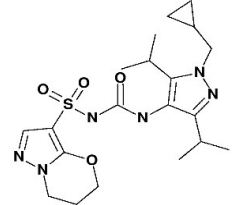
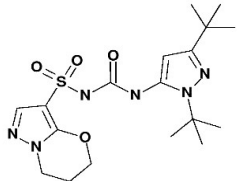
Compuesto	pIC ₅₀ de IL-1B (μM)	pIC ₅₀ de CTG	pIC ₅₀ de TNFa
	C	D	
	D		
	D		
	D		
	D		
	D	D	

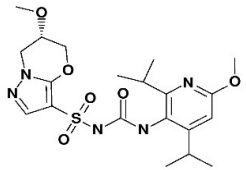
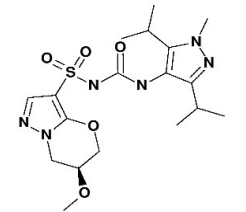
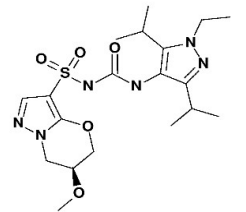
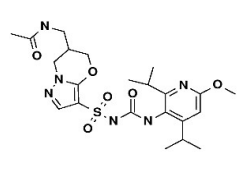
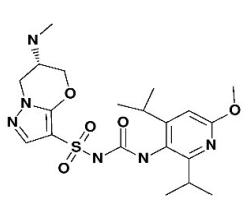
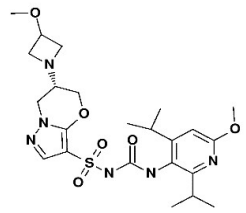
Compuesto	pIC ₅₀ de IL-1B (μM)	pIC ₅₀ de CTG	pIC ₅₀ de TNFa
	D		
	D		
	D	D	
	D		
	D		
	D		

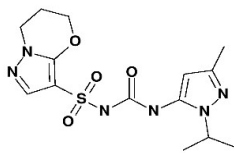
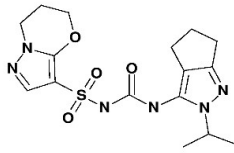
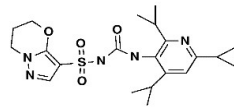
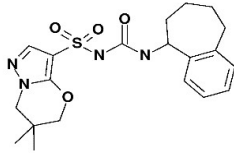
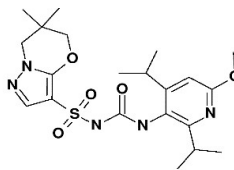
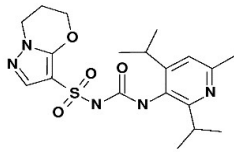
Compuesto	pIC ₅₀ de IL-1B (μM)	pIC ₅₀ de CTG	pIC ₅₀ de TNFa
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

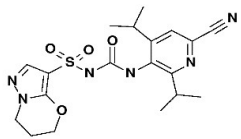
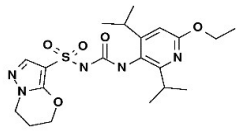
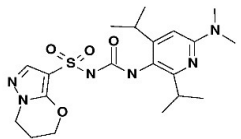
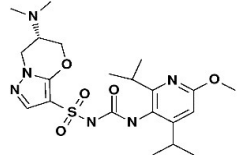
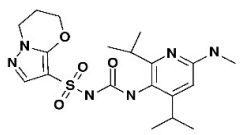
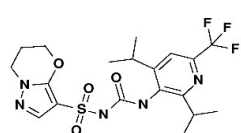
Compuesto	pIC ₅₀ de IL-1B (μM)	pIC ₅₀ de CTG	pIC ₅₀ de TNFa
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	C		

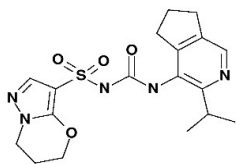
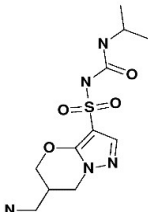
Compuesto	pIC ₅₀ de IL-1B (μM)	pIC ₅₀ de CTG	pIC ₅₀ de TNFa
	D		
	B	B	
	C	A	
	D		
	B	B	
	C	C	

Compuesto	pIC ₅₀ de IL-1B (μM)	pIC ₅₀ de CTG	pIC ₅₀ de TNFα
	C	B	
	B	B	
	C	C	
	C	B	
	B	B	
	D		

Compuesto	pIC ₅₀ de IL-1B (μM)	pIC ₅₀ de CTG	pIC ₅₀ de TNFa
	B	B	
	C	B	
	C	B	
	C	C	
	B	A	
	A	B	

Compuesto	pIC ₅₀ de IL-1B (μM)	pIC ₅₀ de CTG	pIC ₅₀ de TNFα
	D		
	C	D	
	B	B	
	D		
	C	C	D
	C	C	D

Compuesto	pIC ₅₀ de IL-1B (μM)	pIC ₅₀ de CTG	pIC ₅₀ de TNFa
	C	B	
	C	C	
	C	B	
	B	B	D
	C	B	D
	B	A	D

Compuesto	pIC ₅₀ de IL-1 β (μ M)	pIC ₅₀ de CTG	pIC ₅₀ de TNFa
	D	D	D
	D	D	D

Ejemplo B5: Ensayo HTRF de IL-1 β de PMBC

Cultivo celular y ensayo de activación de inflammasoma NLRP3:

[436] Las PBMC humanas congeladas se adquirieron de StemCells Technologies. Las células se descongelaron rápidamente en baño de agua a 37 °C y se volvieron a suspender en medio de ensayo nuevo que consiste en medio RPMI 1640 que contiene 1 % de piruvato de sodio, 10 mM de HEPES, 2,5 g/l de glucosa y 55 μ M de 2-mercaptoetanol. La densidad celular se ajustó a $8,1 \times 10^5$ células/ml. Las células se cebaron al agregar lipopolisacárido (lipopolisacárido Invivogen Ultrapure de *E. coli*, *tlr-3pelps*) a una concentración final de 100ng/ml en suspensión celular. Se sembraron 37 μ l de suspensión celular con LPS por cavidad de una placa de 384 cavidades y se incubaron durante 3 horas a 37 °C y 5 % de CO₂. Después del cebado, las PBMC se preincubaron con compuestos de prueba diluidos en serie con una concentración inicial de 40 μ M y luego se sometieron a dilución en 2 veces para una curva de 20 puntos o vehículo (DMSO) durante 30min en medio de ensayo a 37 °C y 5 % de CO₂. Luego, las células se estimularon con 10 μ M de nigericina (Invivogen, *tlr-nig-5*) durante 90 min a 37 °C y 5 % de CO₂ para activar la vía del inflammasoma dependiente de NLRP3 y la liberación de IL-1 β en el sobrenadante de cultivo celular. Las células se centrifugaron a 1200 RPM durante 1 min y se transfirieron 40 μ l de sobrenadante a placas nuevas y se almacenaron a -80 °C hasta el análisis de IL-1 β .

Ensayo HTRF de IL-1 β :

[437] Se agregaron 16 μ l de sobrenadante a placas HTRF blancas de 384 cavidades, y luego se agregaron 4 μ l de cóctel HTRF en cada cavidad. Las placas se centrifugaron rápidamente, se sellaron y se incubaron durante la noche a temperatura

ambiente. Al día siguiente, se leyó la señal HTRF en un Pherastar, y se calculó una relación de 665/620 en función del protocolo del fabricante para obtener la concentración de IL-1 β en sobrenadante de cultivo celular.

Ejemplo B6: Ensayo de puntos de THP-1 ASC-GFP

Cultivo celular:

[438] La línea de células THP-1 ASC-GFP se adquirió de Invivogen, San Diego, para el ensayo de activación de inflamasoma. Las células THP-1 ASC-GFP expresan de manera estable una proteína de fusión ASC::GFP de 37,6kDa que permite controlar la formación de puntos mediante microscopio después de la activación de la vía del inflamasoma dependiente de NLRP3. Las células se mantuvieron a una densidad de 600.000 células/ml de medio de crecimiento que consiste en RPMI 1640, 2mM de L-glutamina, 25mM de HEPES y 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor a 37 °C y 5 % de CO₂. Las células se hicieron pasar cada 3-4 días y se usaron para ensayos durante al menos 20 pasajes.

Ensayo de activación de inflamasoma de NLRP3:

[439] Las células THP-1 ASC-GFP se recolectaron al centrifugar células a 800 RPM durante 5 minutos. El sobrenadante de cultivo celular se retiró, y las células se volvieron a suspender en medio nuevo a una densidad de 1x10⁶ células/ml en medio de ensayo que consiste en RPMI 1640, 2mM de L-glutamina, 25mM de HEPES y 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor. Se agregó forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) (Invivogen, *tlrl-pma*) a la suspensión celular a una concentración final de 500ng/ml y se mezcló exhaustivamente. Se agregaron 40.000 células por cavidad de una placa de 384 cavidades y se diferenciaron en macrófagos durante la noche a 37 °C y 5 % de CO₂. Las células se cebaron con 1 μ g/ml de lipopolisacárido (lipopolisacárido Invivogen Ultrapure de E. coli, *tlrl-3pelps*) en medio de ensayo durante 3 horas a 37 °C y 5 % de CO₂. Después del cebado, el medio se retiró, y las células THP-1 ASC-GFP se preincubaron con compuestos de prueba diluidos en serie con una concentración inicial de 40 μ M y luego se sometieron a dilución en 2 veces para una curva de 20 puntos o vehículo (DMSO) durante 30 min en medio de ensayo a 37 °C y 5 % de CO₂. Luego, las células se estimularon con 10 μ M de nigericina (Invivogen, *tlrl-nig-5*) durante 90 min a 37 °C y 5 % de CO₂ para activar la vía del inflamasoma dependiente de NLRP3 y la formación de puntos. Después de la estimulación, las células se fijaron con 4,8 % de paraformaldehído (Electron Microscopy Sciences #15710-S) y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 min. Luego, las células se lavaron 3 veces con 100 μ l de solución salina amortiguada con fosfato y se permeabilizaron en presencia de amortiguador de

bloqueo/permeabilización durante 20 min a temperatura ambiente. Luego, las células se lavaron 3 veces con 100 μ l de solución salina amortiguada con fosfato y se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente en presencia de Hoechst. Después de la tinción con Hoechst, las células se lavaron 3 veces con 100 μ l de solución salina amortiguada con fosfato y se sometieron a diagnóstico por imágenes para la formación de puntos de ASC.

Diagnóstico por imágenes de puntos de ASC-GFP:

[440] Las células THP-1 ASC-GFP se sometieron a diagnóstico por imágenes en los canales 488 y Hoechst. El canal Hoechst se usó para el recuento celular y el canal 488 se usó para identificar la cantidad de puntos de GFP ASC en campos diagnosticados por imágenes. El porcentaje de células con un punto se calculó al dividir la cantidad de puntos que expresan GFP por la cantidad total de células.

[441] Los resultados adicionales del ensayo se proporcionan en la Tabla B1.

Tabla B1

Ej. n.º	IL-1 β PMBC (μ M)	de IC ₅₀	CTG PMBC IC ₅₀ (μ M)	de TNF α PMBC IC ₅₀ (μ M)	Punto de THP-1 ASC IC ₅₀ (μ M)
1	>10				
2	>10				
3	2,08		>10		
4	>10				>20
5	>10				
6	>10				
7	>10				
8	>10		>10		>20
9	>10				
10	>10				
11	>10		>10		
12	>10				
13a	>10				
14	>10				
15	>10				
16	>10				>20
17	>10				>9,8
18	>10				>20
19	>10				>20
20	>10				

Ej. n.º	IL-1 β PMBC (μ M)	de IC ₅₀	CTG PMBC IC ₅₀ (μ M)	de	TNF α PMBC IC ₅₀ (μ M)	de	Punto de THP-1 ASC IC ₅₀ (μ M)
21	>10						12
22	>10						>20
23	>10						>20
24	>10						>20
25	>10						>20
26	>10						
27	>10						
28	1,79		0,069				
29	>10						
30	0,85		0,73				1,8
31	4,38		0,89				
32	0,59		0,92				
33	4,96		4,51				4,0
34	3,19		1,98				3,7
35	0,95		0,12				1,4
36	>10						
37a	0,55		0,60				
38a	1,14		0,68				2,5
39a	1,24		0,97				0,4
40	1,50		1,25				0,72
41a	0,37		0,013				0,68
42a	0,12		0,24				1,1
43	>10						
44	1,22		>10				
45	0,91		0,37				
46	>10						
47	2,01		1,16		>10		8,3
48	2,47		2,43		>10		2,0
49	1,25		0,56				2,5
50	2,81		1,18				4,7
51	2,07		1,12				
52a	0,79		0,39		>10		0,50
53	3,40		0,88		>10		3,3
54	0,32		0,016		>10		0,62
55	>10		>10		>10		
56	>10		>10		>10		
57							0,56

Ej. n.º	IL-1 β PMBC (μ M)	de IC ₅₀	CTG PMBC IC ₅₀ (μ M)	de	TNF α PMBC IC ₅₀ (μ M)	de	Punto de THP-1 ASC IC ₅₀ (μ M)
58							0,20
59a							0,17
60a							0,57
61							0,90
62a							0,64
63							0,35
64a							0,24
65							1,40
66a							3,60
67							0,17
68							1,50
69							0,52
70a							4,10
71							1,9
72a							2,50
73a							8,70
74							0,34
75							0,42
76a							0,56
77a							1,9
78a							0,071
79							0,74
80a							0,15
81							8,2
82							1,4

EQUIVALENTES

[442] Si bien la presente divulgación se describió junto con las formas de realización específicas indicadas en la presente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de estas serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio. Todas estas alternativas, modificaciones y variaciones se encuentran dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación.