COMPUESTOS QUÍMICOS COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE LA INTERLEUQUINA-1

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

[0001] Esta solicitud invoca el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 62/449.431, presentada el 23 de enero de 2017 y de la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 62/492.813, presentada el 1 de mayo de 2017, cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

Campo de la descripción

[0002] La presente descripción se relaciona con nuevos compuestos de sulfonilurea y sulfonil tiourea y compuestos relacionados y con su uso para tratar una enfermedad o condición que es sensible a la modulación de citoquinas tales como la IL-1β y la IL-18, a la modulación de NLRP3, o a la inhibición de la activación de la NLRP3 o componentes relacionados del proceso inflamatorio.

Antecedentes

[0003] El inflamasoma de la proteína que contiene dominio de pirina 3 (NLRP3), de la familia de receptores similares a NOD (NLR), es un componente del proceso inflamatorio, y su activación aberrante es patogénica en trastornos hereditarios tales como los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS) y enfermedades complejas tales como esclerosis múltiple, diabetes de tipo II, enfermedad de Alzheimer y aterosclerosis.

[0004] La NLRP3 es una proteína receptora intracelular que es sensible a ciertas señales inflamatorias. Ante su activación, la NLRP3 se une a la proteína similar a partícula asociada a apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento y activación de caspasas (ASC). El complejo NLRP3 - ASC luego se polimeriza para formar un gran agregado conocido como partícula ASC. El NLRP3-ASC polimerizado a su vez interacciona con la caspasa cisteína proteasa-1 para formar un complejo llamado el inflamasoma. Esto resulta en la activación de la caspasa-1, la cual escinde a las citoquinas proinflamatorias IL-1β e IL-18 a sus formas activas y media un tipo de muerte de células inflamatorias llamada piroptosis. La partícula ASC también puede reclutar y activar a la caspasa-8, la cual puede procesar a la pro-IL-1β y la pro-IL-18 e iniciar la muerte celular por apoptosis.

[0005] La caspasa-1 escinde a la pro-IL-1β y la pro-IL-18 a sus formas activas, que son secretadas por la célula. La caspasa-1 activa también escinde a la gasdermina-D para iniciar la piroptosis. A través de su control sobre la vía de muerte celular por piroptosis, la caspasa-1 también media la liberación de moléculas de alarmina tales como la IL-33 y la proteína de caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1). La caspasa-1

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

[0006] Las partículas de ASC dependientes de NLRP3 se liberan al entorno extracelular en donde pueden activar a la caspasa-1, inducir el procesamiento de sustratos de la caspasa-1 y propagar la inflamación.

[0007] Las citoquinas activas derivadas de la activación del inflamasoma NLRP3 son inductores importantes de la inflamación e interaccionan con otras vías de citoquinas para darle forma a la respuesta inmunológica ante la infección y el daño. Por ejemplo, la señalización por IL-1β induce la secreción de las citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF. La IL-1β y la IL-18 tienen sinergismo con la IL-23 para inducir la producción de IL-17 mediante las células de memoria Th17 CD4 y mediante las células γδ T en ausencia de compromiso del receptor de células T. La IL-18 y la IL-12 también tienen sinergismo en la inducción de la producción de IFN-γ a partir de las células T de memoria y las células NK, conduciendo a una respuesta Th1.

[0008] Otros receptores de reconocimiento de patrón intracelular (PRR) son también capaces de formar inflamasomas. Estos incluyen otros miembros de la familia de NLR tales como NLRP1 y NLRC4, así como también PRR no NLR tales como los sensores de ADN de doble hebra (ADNdh) ausentes en melanoma 2 (AIM2) y la proteína 16 inducible por interferón gamma (IFI16). El procesamiento de IL-1β dependiente de NLRP3 también puede activarse mediante una vía indirecta no canónica corriente debajo de la caspasa-11.

[0009] Las enfermedades de CAPS hereditarias como el síndrome de Muckle-Wells (MWS), el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal están causadas por mutaciones de ganancia de función en la NLRP3, definiendo por lo tanto a la NLRP3 como un componente crítico del proceso inflamatorio. La NLRP3 también se ha asociado a la patogénesis de varias enfermedades complejas, incluyendo notablemente a los trastornos metabólicos tales como la diabetes de tipo II, la aterosclerosis, la obesidad y la gota.

[0010] Se está haciendo que la NLRP3 desempeña un papel en las enfermedades del sistema nervioso central, y también se ha demostrado que las enfermedades de pulmón reciben influencia de la NLRP3. Más aún, la NLRP3 tiene un rol en el desarrollo de la enfermedad hepática, la enfermedad renal y el

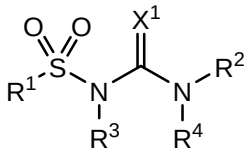
envejecimiento. Muchas de estas asociaciones se definieron usando ratones con una activación constitutiva de NLRP3, pero también ha habido hallazgos acerca de la activación específica de la NLRP3 en estas enfermedades. En la diabetes de tipo II, la deposición de polipéptido amiloide en los islotes del páncreas activa a la NLRP3 y a la señalización por IL-1β, lo que resulta en muerte celular e inflamación.

[0011] Existe una necesidad de proveer compuestos con mejores propiedades farmacológicas y/o fisiológicas y/o propiedades fisicoquímicas y/o propiedades que provean una alternativa útil a los compuestos conocidos.

Resumen

[0012] La presente descripción provee compuestos que son eficaces en la inhibición de un inflamasoma, tal como el inflamasoma NLRP3. Los compuestos también son eficaces en la modulación de interleuquinas. Los compuestos divulgados tienen pesos moleculares, propiedades fisicoquímicas, y lipofilicidad deseables, las cuales son características que ayudan a conseguir eficacia terapéutica y disminuir los efectos no deseados.

[0013] La presente invención provee compuestos de fórmula I:



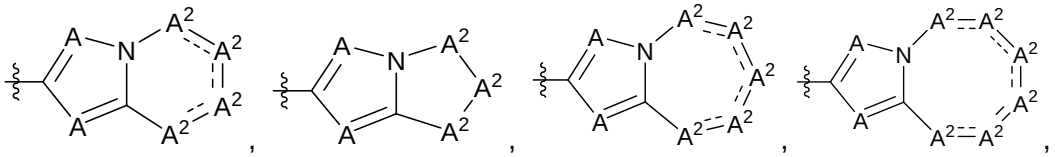
(I)

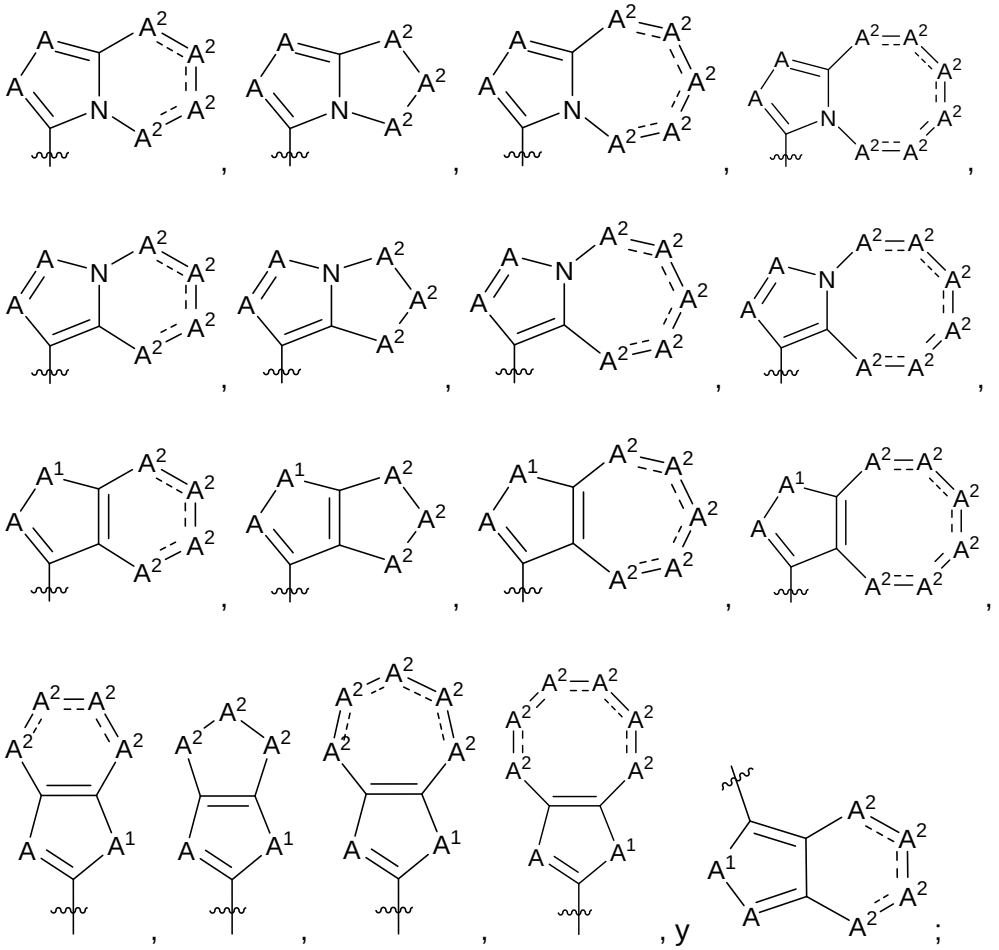
y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

X^1 es O, S, $\overset{}{\underset{}{=}}N-CN$, o $\overset{}{\underset{H}{=}}C-NO_2$;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquenilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquinilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-CH_3$,



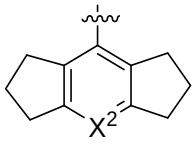
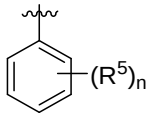


donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^5 o N;

A^1 es NR^5, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^5, $C(R^5)_2$, N, NR^5, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^5;

R^3 y R^4 son H;

cada R^5 es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$,

−$NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; o

dos R^5 junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; o

dos R^5 geminales puede formar un grupo oxo;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; o

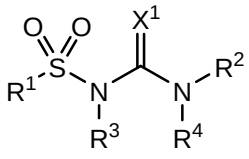
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^5, O, S, o $S(O)_2$.

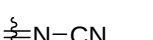
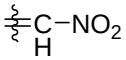
[0014] La presente invención provee compuestos de fórmula Ia:



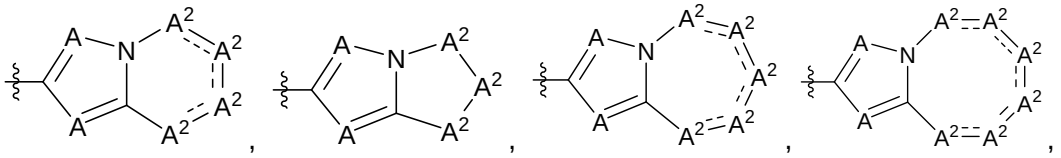
(Ia)

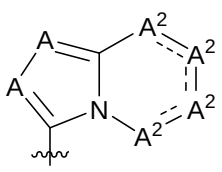
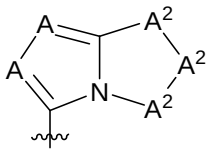
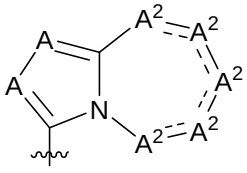
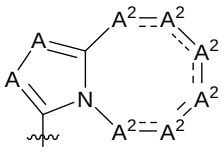
y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

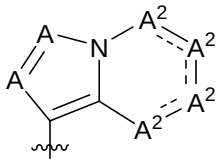
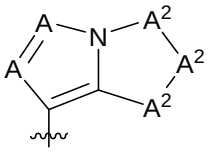
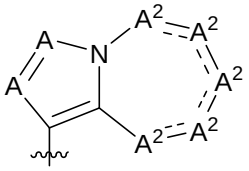
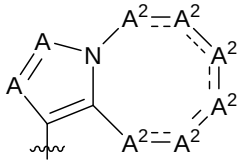
donde:

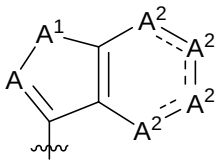
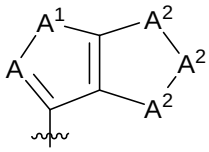
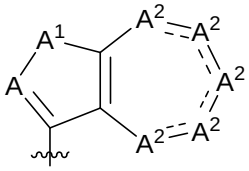
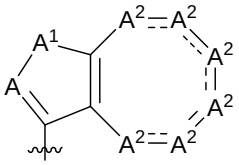
X^1 es O, S,  , o  ;

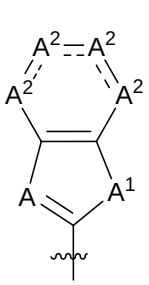
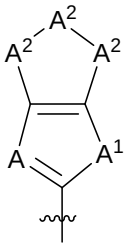
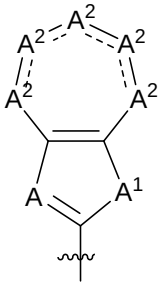
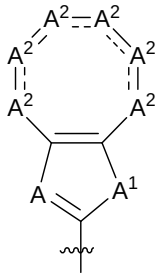
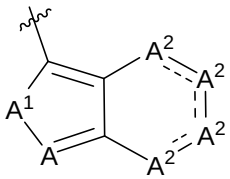
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquenilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquinilo opcionalmente sustituido, -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_m$-CH_3,



 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

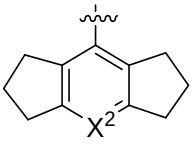
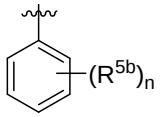
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , y  ;

cada A es en forma independiente CR^{5a} o N;

A^1 es NR^{5a}, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a}, $C(R^{5a})_2$, N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; o

dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; o

dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo;

cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$S(O)_2N(R^6)_2$-, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6R^7$, -$NR^6S(O)_2R^7$, −$S(O)R^6$, −$S(O)NR^6R^7$, −$NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; o

dos R^{5b} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; o

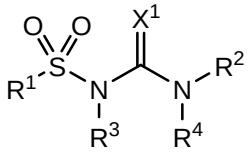
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$.

[0015] La presente invención provee compuestos de fórmula Ib:



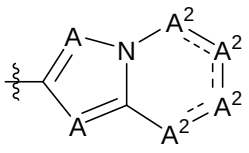
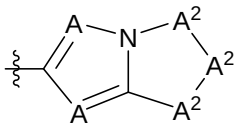
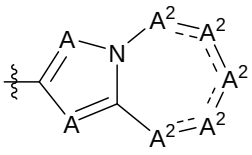
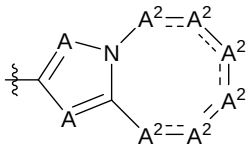
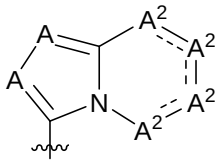
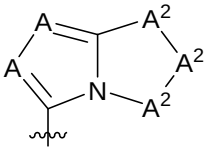
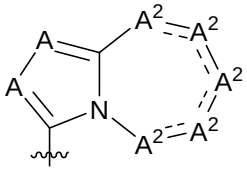
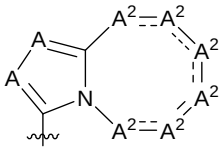
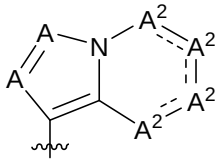
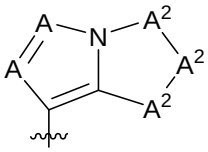
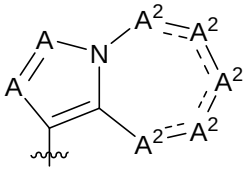
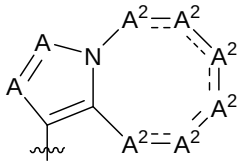
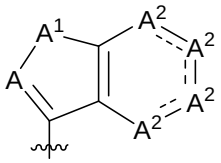
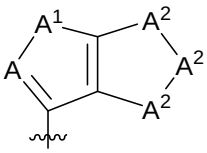
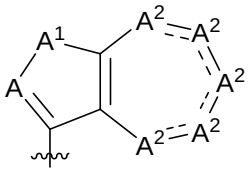
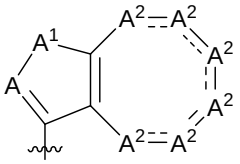
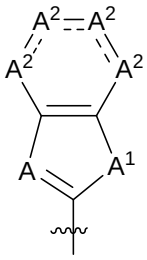
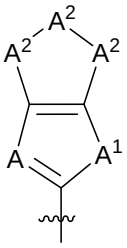
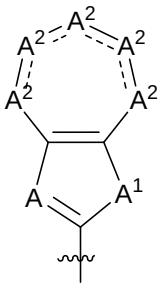
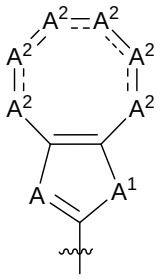
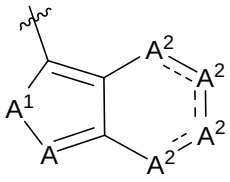
(Ib)

y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

X^1 es O, S, $\overset{}{\underset{}{\ddagger}}\!\!=\!N-CN$, o $\overset{}{\underset{H}{\ddagger}}\!\!=\!C-NO_2$;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquenilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquinilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_m$-CH_3,

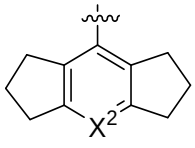
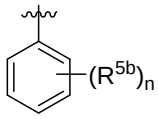

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

;

donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a} o N;

A^1 es NR^{5a}, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a}, $C(R^{5a})_2$, N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $NH(C_1$-C_6alquilo), o $N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo;

cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

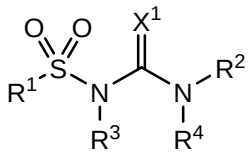
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$.

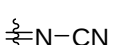
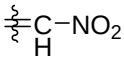
[0016] La presente invención provee compuestos de fórmula Ic:



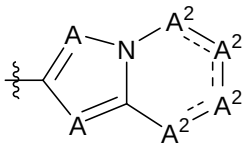
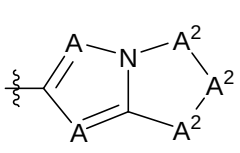
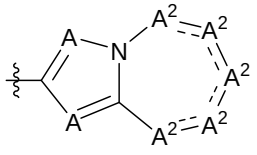
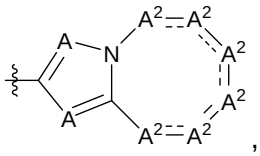
(Ic)

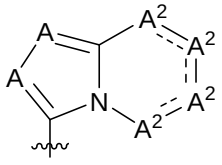
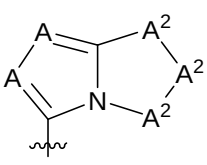
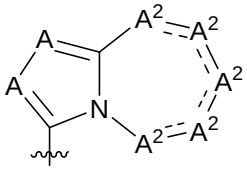
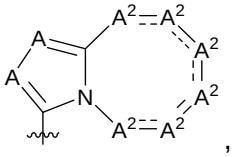
y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

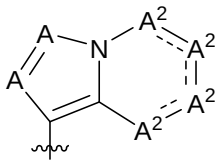
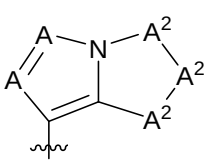
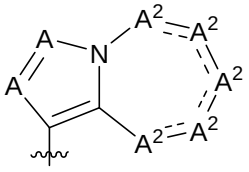
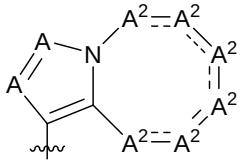
donde:

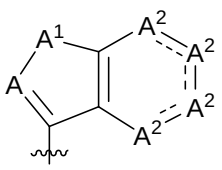
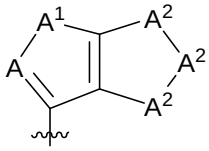
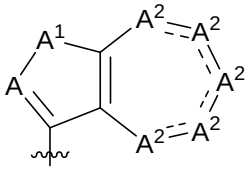
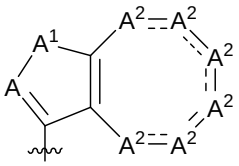
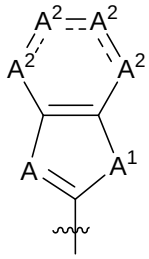
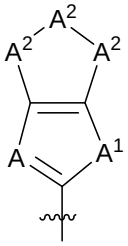
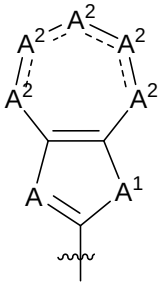
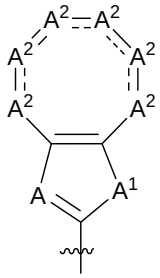
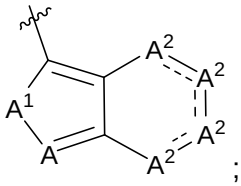
X^1 es O, S,  , o  ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquenilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquinilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_m$-CH_3,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,

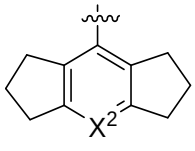










donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a} o N;

A^1 es NR^{5a}, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a}, $C(R^{5a})_2$, N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  ;

X^2 es N o CR^{5b};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2-C_3$-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2-C_3$-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están

opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo;

cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$S(O)_2N(R^6)_2$-, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6R^7$, -$NR^6S(O)_2R^7$, −$S(O)R^6$, −$S(O)NR^6R^7$, −$NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

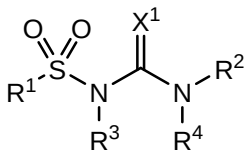
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$.

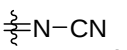
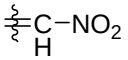
[0017] La presente invención provee compuestos de fórmula Id:



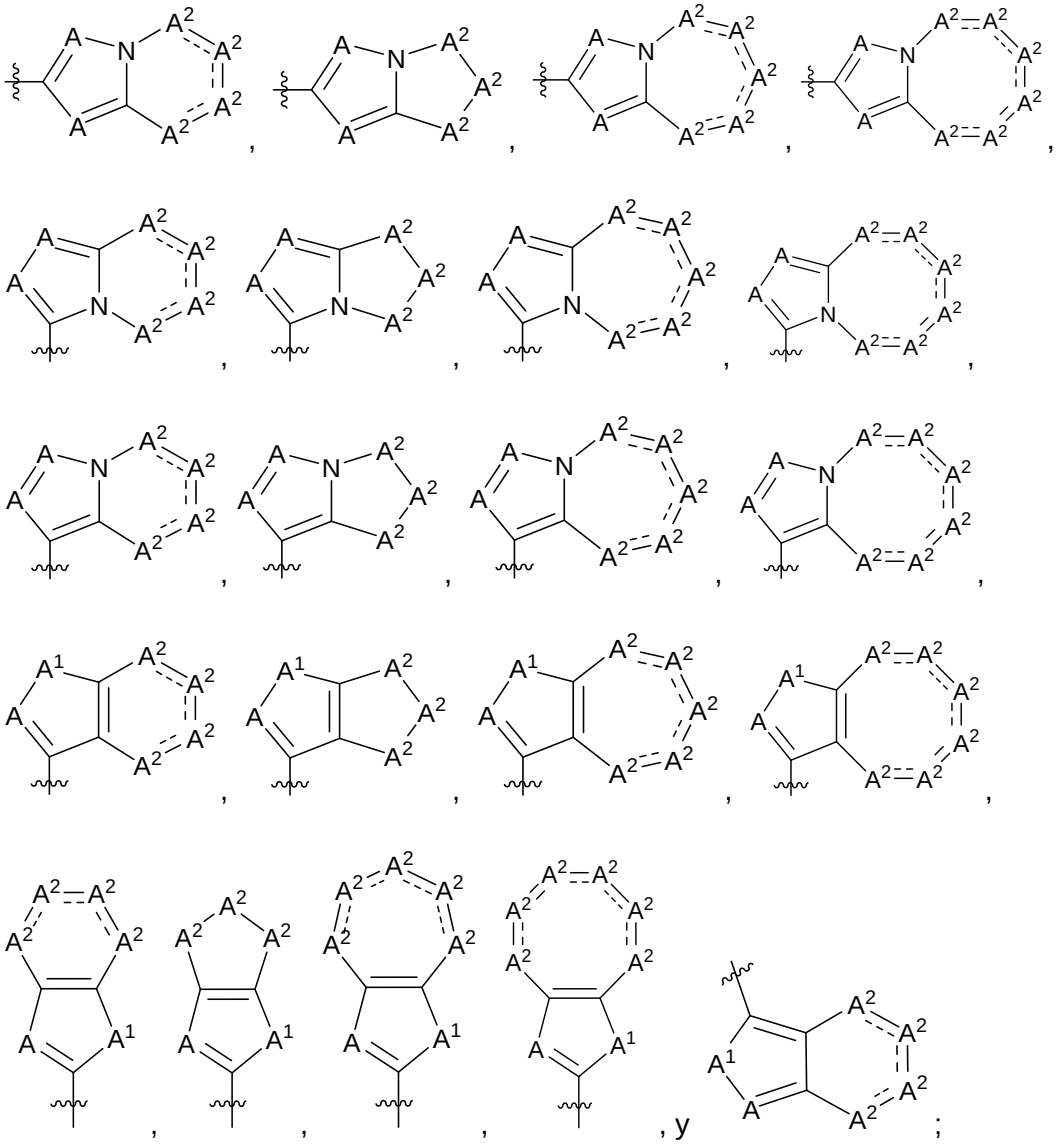
(Id)

y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

X^1 es O, S,  , o  ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquinilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-CH_3$,

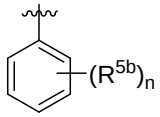


donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a} o N;

A^1 es NR^{5a}, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a}, $C(R^{5a})_2$, N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  ;

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, NH(C_1-C_6alquilo), o N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo)$_2$; o

dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo;

cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo)$_2$;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo)$_2$; o

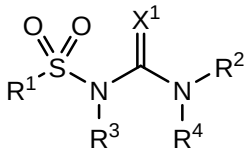
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$.

[0018] La presente invención provee compuestos de fórmula Ie:



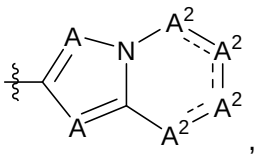
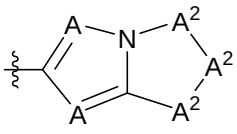
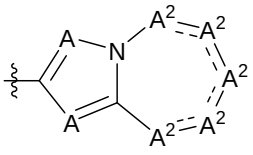
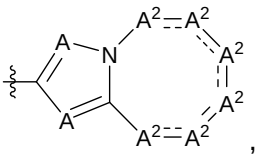
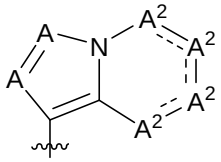
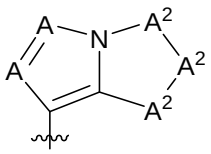
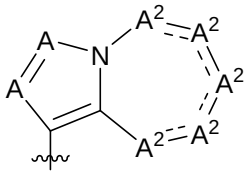
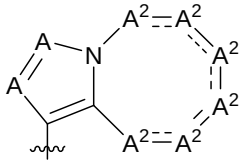
(Ie)

y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

X^1 es O o S;

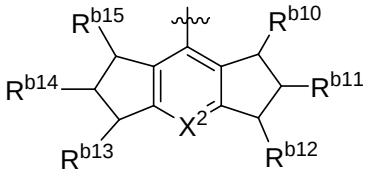
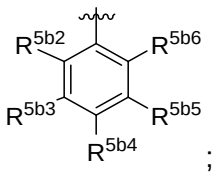
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en


,

,

,

,

,

,

, y

;

donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a1} o N;

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a2}, $C(R^{5a2})_2$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b1};

cada R^{b10}, R^{b11}, R^{b12}, R^{b13}, R^{b14}, y R^{b15} es en forma independiente H, -OH, o oxo;

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a1} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$;

cada R^{5a2} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-S(O)_2$-R^6, $-COR^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} geminales pueden formar un grupo oxo;

R^{5b1} es H, D, halógeno, -CN, $-OR^6$, o C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, $-C(O)NR^6$, $-C(O)OR^6$; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$;

cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o

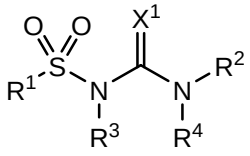
heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o **-N**(C_1-C_6alquilo)$_2$; y

R^6 y R^7 son en forma independiente, en cada caso, H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$.

[0019] La presente invención provee compuestos de fórmula If:



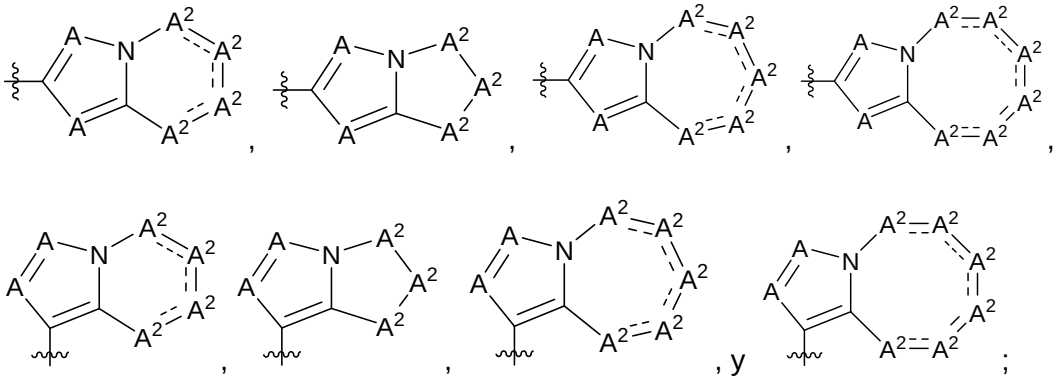
(If)

y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

X^1 es O o S;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

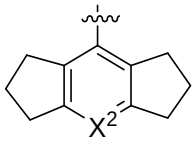
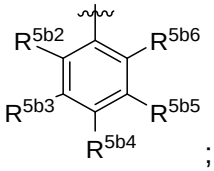


, y ;

donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a1} o N;

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a2}, $C(R^{5a2})_2$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b1};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a1} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$;

cada R^{5a2} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-S(O)_2$-R^6, $-COR^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} geminales pueden formar un grupo oxo;

R^{5b1} es H, D, halógeno, -CN, -OR^6, o C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, -C(O)NR^6, -C(O)OR^6; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$;

cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

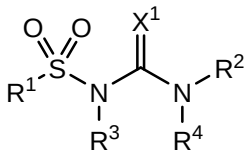
dos R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; y

R^6 y R^7 son en forma independiente, en cada caso, H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a2}, O, S, o S(O)$_2$.

[0020] La presente invención provee compuestos de fórmula Ig:



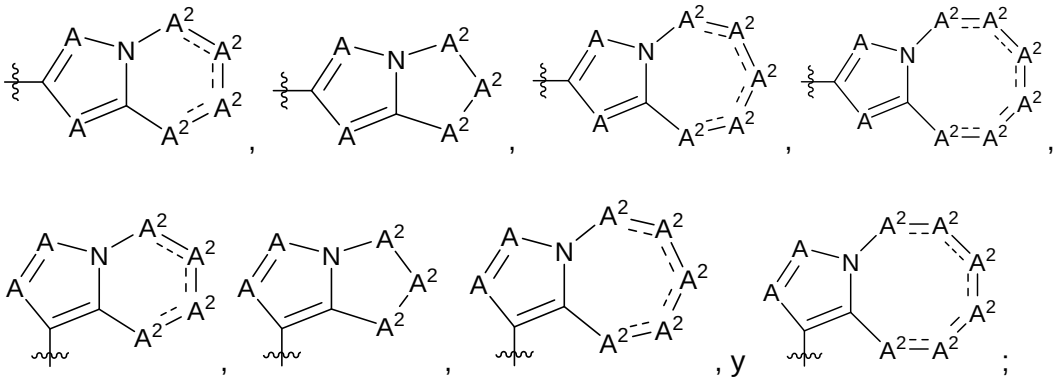
(Ig)

y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

X^1 es O o S;

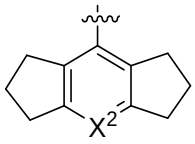
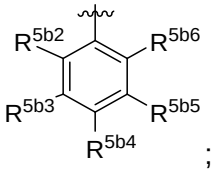
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a1} o N;

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a2}, $C(R^{5a2})_2$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b1};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a1} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$;

cada R^{5a2} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P

y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -$_S(O)_2$-R^6; -COR^6, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} geminales pueden formar un grupo oxo;

R^{5b1} es H, D, halógeno, -CN, -OR^6, o C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, -$C(O)NR^6$, -$C(O)OR^6$; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$;

cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

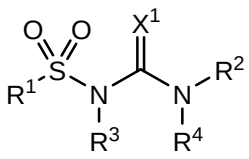
dos de R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; y

R^6 y R^7 son en forma independiente, en cada caso, H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$

[0021] La presente invención provee compuestos de fórmula Ih:



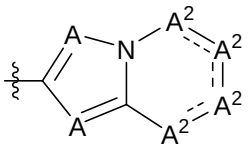
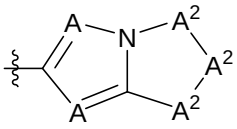
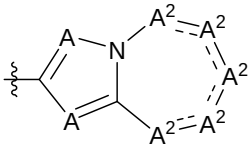
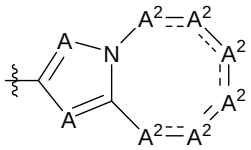
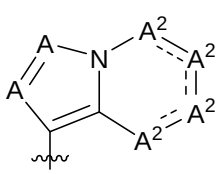
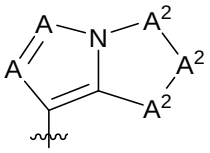
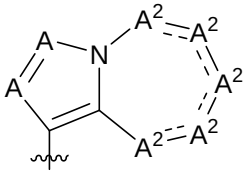
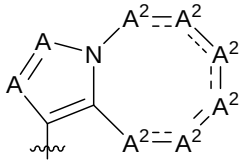
(Ih)

y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

X^1 es O o S;

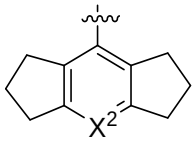
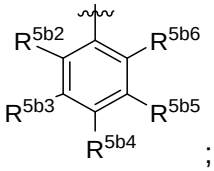
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en


,

,

,

,

,

,

, y

;

donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a1} o N;

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a2}, $C(R^{5a2})_2$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b1};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a1} es en forma independiente H, D, halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$;

cada R^{5a2} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo,

heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$;

donde al menos un R^{5a2} es -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo que contiene N; donde C_1-C_6alquilo está sustituido con -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$;

R^{5b1} es H, D, halógeno, -CN, -OR^6, o C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, -$C(O)NR^6$, -$C(O)OR^6$; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$;

cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

dos de R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; y

R^6 y R^7 son en forma independiente, en cada caso, H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$.

[0022] La presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0023] La presente invención provee un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o condición que incluye el paso de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo para tratar o prevenir la enfermedad, el trastorno o la condición en un sujeto que lo necesite.

[0024] La presente invención provee un compuesto de la presente invención, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, o la composición farmacéutica de la presente invención, para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o condición en un sujeto que lo necesite.

[0025] La presente invención provee el uso de un compuesto de la presente invención, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o condición en un sujeto que lo necesite.

[0026] La presente invención provee el uso de un compuesto de la presente invención, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o condición.

[0027] En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición responde a la inhibición de un inflamasoma.

[0028] En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición responde a inhibición de activación del inflamasoma NLRP3.

[0029] En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema inmune, el hígado, el pulmón, la piel, el sistema cardiovascular, el sistema renal, el tracto gastrointestinal, el sistema respiratorio, el sistema endócrino, el sistema nervioso central, o es un cáncer u otro tumor maligno, o es causado por un patógeno o está asociado al mismo.

[0030] La presente invención provee un método para modular la actividad de un blanco biológico que comprende el paso de exponer el blanco biológico a un compuesto de la presente invención, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0031] El blanco biológico puede seleccionarse entre el grupo que consiste en las células del inflamasoma NLRP3, IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, IL-33 y Th17.

Breve descripción de las figuras

[0032] La Figura 1 muestra la inhibición de la producción de IL-1□ en mononucleocitos de sangre periférica (PBMC) como resultado del tratamiento con el Compuesto 1, el Compuesto 2, o el Compuesto 3.

[0033] La Figura 2 muestra la inhibición de la producción de IL-1□ y IL-18, pero no la producción TNFα en células Kupffer (KC) como resultado del tratamiento con el Compuesto 1, el Compuesto 4, o el Compuesto 5.

[0034] La Figura 3 muestra la modulación de IL-1β en un modelo de exposición LPS y ATP del Compuesto 1 y el Compuesto 2.

[0035] La Figura 4 muestra la modulación de TNFα en un modelo de exposición LPS y ATP del Compuesto 1 y el Compuesto 2.

[0036] La Figura 5 muestra la modulación de IL-1β en un modelo de exposición LPS y ATP del Compuesto 3.

[0037] La Figura 6 muestra la inhibición de la activación de Caspasa 1 (conversión de pro-Caspasa 1 a Caspasa 1 activa) como resultado del tratamiento con el Compuesto 1, el Compuesto 4, o el Compuesto 2.

Descripción detallada

[0038] Como se usaron anteriormente, y a lo largo de esta descripción, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados. Si falta un término, se aplica el término convencional conocido por los expertos en la materia.

[0039] Como se usa en el presente documento, las expresiones "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en su sentido abierto, no limitativo.

[0040] Los artículos "un" y "una" se usan en esta descripción para referirse a uno o más de uno (por ejemplo, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. Por ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

[0041] El término "y/o" esta descripción denota "y" o "o" a menos que se indique lo contrario.

[0042] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas aquí no están calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que, tanto si el término

"aproximadamente" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada aquí se refiere al valor real dado, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se inferiría en base a la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. Siempre que se dé un rendimiento como un porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a las relaciones de masa, a menos que se indique lo contrario.

[0043] Un "paciente" es un mamífero, por ejemplo, un humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o rhesus. "Paciente" incluye tanto humanos como animales.

[0044] El término "inhibidor" se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, enzima o una hormona que bloquea o de otra forma interfiere con una actividad biológica particular.

[0045] Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" cuando se usan en conexión con un compuesto se refieren a una cantidad suficiente del compuesto para proporcionar el resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para uso terapéutico es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria descriptiva requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa de una enfermedad. Una "cantidad eficaz" apropiada en cualquier caso particular puede ser determinada por los expertos en la materia usando experimentación de rutina. Por lo tanto, la expresión "cantidad eficaz" generalmente se refiere a la cantidad para la cual la sustancia activa tiene efectos terapéuticos. En el presente caso, el principio activo es el inhibidor del inflamasoma.

[0046] Como se usa en este documento, los términos "tratar" o "tratamiento" son sinónimos del término "prevenir" y están destinados a indicar un aplazamiento del desarrollo de enfermedades, prevenir el desarrollo de enfermedades y/o reducir la gravedad de los síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen. Por lo tanto, estos términos incluyen mejorar los síntomas de la enfermedad existente, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas subyacentes de los síntomas, inhibir el trastorno o la enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo del trastorno o enfermedad, aliviar el trastorno o enfermedad, causar la regresión de la enfermedad, trastorno o enfermedad, aliviar una

condición causada por la enfermedad o trastorno, o detener o aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno.

[0047] El término "trastorno" denota en esta descripción los términos afección, condición o enfermedad, y se usa de manera intercambiable con los mismos, a menos que se indique lo contrario.

[0048] Al usar los términos "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se pretende referir a un material que no es biológicamente, o de otro modo, indeseable: el material se puede administrar a un individuo sin causar ningún efecto biológico o interacción indeseablemente de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

[0049] El término "vehículo", como se usa en esta descripción, abarca vehículos, excipientes y diluyentes y denota un material, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar un agente farmacéutico de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo de un sujeto. Los excipientes se deben seleccionar en función de la compatibilidad y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales vehículo ejemplificativos incluyen, 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.

[0050] El término “materiales de vehículo farmacéuticamente compatibles” puede comprender, por ejemplo, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato de sodio, lecitina de soja, cloruro de sodio, trifosfato de calcio, fosfato de dipotasio, lactilato de estearoilo de sodio, carragenano, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, y similares. Véase, por ejemplo, Hoover, John E., *Remington’s Pharmaceutical Sciences,* Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975.

[0051] Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, cualquier miembro de la clase Mammalia: humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos 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, sin que esto constituya

limitación alguna, aves, peces y similares. En una forma de realización de la presente descripción, el mamífero es un humano.

[0052] La presente invención también incluye “fármacos” de los compuestos. El término “fármaco” significa un compuesto que puede convertirse *in vivo* por medios metabólicos (por ej., por hidrólisis) a un compuesto o ingrediente activo descrito. Los profármacos pueden prepararse mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Estas técnicas generalmente modifican grupos funcionales apropiados, por ejemplo, hidroxi, amino, carboxílico, etc., en un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados, sin embargo, regeneran los grupos funcionales originales mediante manipulación rutinaria o *in vivo*. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato y benzoato), carbamatos (por ejemplo, N, N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxi o amino en compuestos de la presente descripción, amidas (por ejemplo, trifluoroacetilamino, acetilamino y similares) y similares. Dado que se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, transporte, farmacodinámica, etc.), los compuestos de la presente descripción pueden administrarse en forma de profármaco. Los profármacos, por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral incluso cuando el fármaco original no lo esté. Por lo tanto, la presente descripción está destinada a cubrir profármacos de los compuestos reivindicados por la presente, métodos de administración de los mismos, y composiciones que los contienen. En términos generales, los profármacos son derivados de fármacos *per se* que después de la administración experimentan conversión o metabolismo a las especies fisiológicamente activas. La conversión puede ser espontánea, como la hidrólisis en el entorno fisiológico, o puede estar catalizada por enzimas. Los profármacos incluyen compuestos que pueden ser oxidados, reducidos, aminados, desaminados, hidroxilados, deshidroxilados, hidrolizados, esterificados, alquilados, desalquilados, acilados, desacilados, fosforilados y/o desfosforilados para producir el compuesto activo.

[0053] El término “IC_{50}”, como se usa en la presente, hace referencia a concentraciones a las que se inhibe en un 50% una actividad, fenotipo o respuesta mensurable, por ejemplo crecimiento o proliferación de células tales como células tumorales. Los valores de IC_{50} se pueden estimar a partir de una curva dosis-respuesta apropiada, por ejemplo, a simple vista o mediante el uso de un ajuste de curva apropiado o un programa estadístico. Más exactamente, los valores de IC_{50} pueden determinarse usando análisis de regresión no lineal.

[0054] Los términos “administrar”, “administración”, o “administrando” según se usan en esta descripción, hacen referencia ya sea a una administración directa de un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto divulgado o una composición a un sujeto, o a la administración de un derivado tipo profármaco o análogo del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o la composición al sujeto, que podrá formar una cantidad equivalente del compuesto activo en el cuerpo del sujeto, incluido un animal que necesita tratamiento, al poner en contacto a dicho individuo con dicho compuesto o al exponerlo a dicho compuesto.

[0055] Como se usa en la presente, "alquilo" significa una cadena saturada lineal o ramificada que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo saturados representativos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, 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 no estar sustituido o estar 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 entre 1 y 6 átomos de carbono.

[0056] Como se usa en la presente, un "alquenilo" incluye una cadena hidrocarbonada no ramificada o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo "alquenilo" contiene al menos un doble enlace. El doble enlace de un grupo alquenilo puede no estar conjugado o estar conjugado con otro grupo insaturado. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, 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 no estar sustituido o estar sustituido. Alquenilo, como se define en la presente, también puede ser ramificado o lineal.

[0057] Como se usa en la presente, "alquinilo" incluye una cadena hidrocarbonada insaturada no ramificada o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo "alquinilo" contiene al menos un triple enlace. El triple enlace de un grupo alquinilo puede no conjugarse o conjugarse con otro grupo insaturado. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo, 4-butil-2-hexinilo y similares. Un grupo alquinilo puede no estar sustituido o estar sustituido.

[0058] El término “hidroxilo” o “hidroxi” significa un grupo OH;

[0059] El término “alcoxi” como se usa en el presente documento hace referencia a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono y que contiene un "O" terminal en la cadena, es decir, -O(alquilo). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, t-butoxi, o pentoxi.

[0060] También debe observarse que se asume que tanto el carbono como el heteroátomo con valencias insatisfechas, en el texto, los esquemas, los ejemplos y las tablas en este documento, tienen la cantidad suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

[0061] Como se usan en la presente, las referencias a hidrógeno también pueden hacer referencia a una sustitución con deuterio, si se desea. El término "deuterio" como se usa en el presente documento significa un isótopo estable de hidrógeno que tiene números impares de protones y neutrones.

[0062] El término “halo” o “halógeno” hace referencia a flúor, cloro, bromo, o iodo.

[0063] El término “haloalquilo” como se usa en la presente hace referencia a un grupo alquilo, como se define en la presente, que está sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, triclorometilo, etc.

[0064] El término “haloalcoxi” como se usa en la presente hace referencia a un grupo alcoxi, como se define en la presente, que está sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, trifluorometoxi, difluorometoxi, pentafluoroetoxi, triclorometoxi, etc.

[0065] El término “ciano” como se usa en la presente significa un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno por un triple enlace, es decir, $C\equiv N$.

[0066] El término “amino” como se usa en la presente significa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Específicamente, los sustituyentes NH_2, -NH(alquilo) o alquilamino, -N(alquil)$_2$ o dialquilamino, amida, carboxamida, urea, y sulfamida se incluyen en el término “amino”.

[0067] A menos que se defina específicamente de otra manera, el término "arilo" hace referencia a grupos hidrocarburo aromáticos cíclicos que tienen de 1 a 3 anillos aromáticos, que incluyen grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden unirse en un único punto (por ejemplo,

bifenilo) o fusionarse (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos. Además, cuando contienen dos anillos fusionados, los grupos arilo definidos en la presente pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Los sistemas de anillos ejemplificativos de estos grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, fenalenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo, tetrahidrobenzoanuleno, y similares

[0068] A menos que se defina específicamente de otra manera, "heteroarilo" significa un radical aromático monovalente monocíclico o policíclico de 5 a 18 átomos en el anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos del anillo seleccionados de N, O o S, siendo los restantes átomos del anillo C. Heteroarilo como se define en la presente también significa un grupo heteroaromático bicíclico donde el heteroátomo se selecciona entre N, O, o S. El radical aromático está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente. Los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, benzotiofeno, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopiranilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tieno[3,2-b]tiofeno, triazolilo, triazinilo, imidazo[1,2-b]pirazolilo, furo[2,3-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, benzoimidazolilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, benzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, dihidrobenzoxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[de]isoquinolinilo, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidropirrolo[1,2-a]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-1λ^2-pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d]tiofeno, piridin-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazinilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo[1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2H-pirazolo[1,5-b][1,2]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolo[5,4-

d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, 3H-indolilo, y derivados de los mismos. Además, cuando contienen dos anillos fusionados, los grupos heteroarilo definidos en la presente pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado.

[0069] Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" hace referencia a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, fusionado o espiro policíclico que tiene entre 3 y 18 átomos de carbono por anillo. El anillo o carbociclo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, entre 1 yo 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[2.2.2]octenilo, decahidronaftalenilo, octahidro-1H-indenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexa-1,4-dienilo, ciclohexa-1,3-dienilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, octahidropentalenilo, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indenilo, 1,2,3,3a-tetrahidropentalenilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[2.1.0]pentanilo, espiro[3,3]heptanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, biciclo[2.2.2]octanilo, 6-metilbiciclo[3.1.1]heptanilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, y derivados de los mismos.

[0070] Como se usa en la presente, el "cicloalquenilo" hace referencia a un carbociclo parcialmente saturado, monocíclico, fusionado o espiro policíclico que tiene entre 3y 18 átomos de carbono por anillo y contiene al menos un doble enlace. El anillo de cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, entre 1 y 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos.

[0071] Como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" hace referencia a una estructura de anillo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado y no aromático, o fusionado o espiro, con entre 4 y 18 átomos, que contiene carbono y heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, o azufre y en donde no hay electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el anillo de carbono o los heteroátomos. La estructura de anillos de heterocicloalquilo o heterociclilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de anillos heterocicloalquilo o heterociclilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo,

tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, homotropanilo, dihidrotiofen-2(3H)-onilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, imidazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, dihidrofuran-2(3H)-ona, 1,3-dioxolan-2-ona, 1,1-dióxido de isotiazolidina, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, oxiranilo, pirazolidinilo, 4H-1,4-tiazinilo, tiomorfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazinilo, 1,3-oxazinan-2-ona, 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-tiopirano, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, 1,1-dióxido de 1,2-tiazepano, octahidro-2H-quinolizinilo, 1,3-diazabiciclo[2.2.2]octanilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azaespiro[4,5]decano, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptano, 2,8-diazaespiro[5,5]undecanilo, 2-azaespiro[5,5]undecanilo, 3-azaespiro[5,5]undecanilo, decahidroisoquinolinilo, 1-oxa-8-azaespiro[4,5]decanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 1,4'-bipiperidinilo, azepanilo, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinilo, 1,4-diazepanilo, fenoxatiinilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxinilo, 4-(piperidin-4-il)morfolinilo, 3-azaespiro[5,5]undecanilo, decahidroquinolinilo, piperazin-2-ona, 1-(pirrolidin-2-ilmetil)pirrolidinilo, 1,3'-bipirrolidinilo, y 6,7,8,9-tetrahidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepinilo.

[0072] Los rangos numéricos, como se usan en la presente, pretenden incluir números enteros secuenciales. Por ejemplo, un rango expresado como "entre 0 y 5" incluiría 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

[0073] Como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que el grupo o porción especificado contiene uno o más sustituyentes adecuados en donde los sustituyentes pueden conectarse al grupo o porción especificado en una o más posiciones. Por ejemplo, un arilo sustituido con un cicloalquilo puede indicar que el cicloalquilo se conecta a un átomo del arilo con un enlace o fusionándose con el arilo y compartiendo dos o más átomos comunes.

[0074] Como se usa en la presente, el término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes.

[0075] El término "opcionalmente sustituido" significa que una porción química dada (por ejemplo, un grupo alquilo) puede unirse (pero no necesariamente) a otros sustituyentes (por ejemplo, heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido puede tener una cadena alquilo totalmente saturada (es decir, un hidrocarburo puro). Alternativamente, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes diferentes a hidrógeno. Por ejemplo, puede, en cualquier punto a lo largo de la cadena, estar unido a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o cualquier otro sustituyente

descrito en la presente. Por lo tanto, el término "opcionalmente sustituido" significa que una porción química dada tiene el potencial de contener otros grupos funcionales, pero no tiene necesariamente grupos funcionales adicionales. Los sustituyentes adecuados usados en la sustitución opcional de los grupos descritos incluyen, sin limitación, oxo, -halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, -OC_1-C_6 alquenilo, -OC_1-C_6 alquinilo, -C_1-C_6 alquenilo, -C_1-C_6 alquinilo, -OH, CN (ciano), -CH_2CN, -OP(O)$(OH)_2$, -C(O)OH, -OC(O)C_1-C_6 alquilo, -C(O)C_1-C_6 alquilo, -C(O)-C_0-C_6 alquilenil-cicloalquilo, -C(O)-C_0-C_6 alquilenil-heterocicloalquilo, -C(O)-C_0-C_6 alquilenil-arilo, -C(O)-C_0-C_6 alquilenil-heteroarilo, -OC(O)OC_1-C_6 alquilo, NH_2, NH(C_1-C_6 alquilo), N(C_1-C_6 alquilo)$_2$, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alquilo), -C(O)N(C_1-C_6 alquilo)$_2$, -C(O)NHcicloalquilo, -C(O)N(C_1-C_6 alquil)cicloalquilo, -C(O)NHheterocicloalquilo, -C(O)N(C_1-C_6 alquil)heterocicloalquilo, -C(O)NHarilo, -C(O)N(C_1-C_6 alquil)arilo, -C(O)NHheteroarilo, -C(O)N(C_1-C_6 alquil)heteroarilo, -S(O)$_2$-C_1-C_6 alquilo, -S(O)$_2$-C_1-C_6 haloalquilo, -S(O)$_2$- cicloalquilo, -S(O)$_2$-heterocicloalquilo, -S(O)$_2$- arilo, -S(O)$_2$-heteroarilo -C_0-C_6 alquilenil-S(O)$_2$$NH_2$, -S(O)$_2NHC_1$-$C_6$ alquilo, -S(O)$_2$N(C_1-C_6 alquilo)$_2$, -S(O)$_2$NHcicloalquilo, -S(O)$_2$NHheterocicloalquilo, -S(O)$_2$NHarilo, -S(O)$_2$NHhetereoarilo, -NHS(O)$_2$$C_1$-$C_6$ alquilo, -N(C_1-C_6 alquil)S(O)$_2$(C_1-C_6 alquilo), -NHS(O)$_2$arilo, -N(C_1-C_6 alquil)S(O)$_2$ arilo, -NHS(O)$_2$ heteroarilo, -N(C_1-C_6 alquil)S(O)$_2$ heteroarilo, -NHS(O)$_2$ cicloalquilo, -N(C_1-C_6 alquil)S(O)$_2$ cicloalquilo, -NHS(O)$_2$ heterocicloalquilo, -N(C_1-C_6 alquil)S(O)$_2$ heterocicloalquilo, -N(C_1-C_6 alquil)S(O)$_2$ arilo, -C_0-C_6 alquilenil-arilo, -C_0-C_6 alquilenil-heteroarilo, -C_0-C_6 alquilenil-cicloalquilo, -C_0-C_6 alquilenil-heterocicloalquilo, -O-arilo, -NH-arilo, y N(C_1-C_6 alquil)arilo. Los sustituyentes pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos. Cuando se muestra una porción multifuncional, el punto de unión al núcleo se indica mediante una línea, por ejemplo, (cicloalquiloxi)alquilo- indica que alquilo que es el punto de unión al núcleo mientras que el cicloalquilo está unido al alquilo a través del grupo oxi. "Opcionalmente sustituido" también hace referencia a "sustituido" o "no sustituido", con los significados descritos anteriormente.

[0076] El término “oxa” como se usa en la presente hace referencia a un grupo “-O-”.

[0077] El término “oxo” como se usa en la presente hace referencia a un grupo “=O”.

[0078] El término "solvato" hace referencia a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y un solvente. Dichos solventes para el propósito de la presente invención no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de solventes incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, agua, metanol, etanol, y ácido acético. Los solvatos donde la molécula de solvente es agua se

denominan típicamente hidratos. Los hidratos incluyen composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como también composiciones que contienen cantidades variables de agua.

[0079] El término "sal(es)", como se emplea en la presente, denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la Fórmula contiene una porción básica, tal como, sin que esto constituya limitación alguna, piridina o imidazol, y una porción ácida, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal" como se usa en el presente documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de la Fórmula pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

[0080] En otra forma de realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son enantiómeros. En algunas formas de realización los compuestos son enantiómeros (S). En otras formas de realización los compuestos son enantiómeros (*R*). En aun otras formas de realización, los compuestos de fórmula (I) pueden ser enantiómeros (+) o (-).

[0081] Se comprenderá que todas las formas isoméricas están incluidas en la presente descripción, inclusive mezclas de las mismas. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede encontrarse en la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

[0082] Los compuestos de las diversas Fórmulas, y sales, solvatos, ésteres y prodrogas del mismo, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o iminoéter). Todas estas formas tautoméricas están contempladas en la presente como parte de la presente descripción.

[0083] Los compuestos de las diversas Fórmulas pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por consiguiente, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se considera que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de las diversas Fórmulas, así como las mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la presente descripción. Además, la presente descripción abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la descripción incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, tanto las formas *cis* y *trans*, así como sus

mezclas, están comprendidas dentro del alcance de la descripción. Cada compuesto divulgado en la presente incluye todos los enantiómeros conformes a la estructura general del compuesto. Los compuestos pueden encontrarse en una forma racémica o enantioméricamente pura, o en cualquier otra forma en términos de la estereoquímica. Los resultados del ensayo pueden reflejar los datos recogidos para la forma racémica, la forma enantioméricamente pura o cualquier otra forma en términos de la estereoquímica.

[0084] Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a las diferencias físicas y/o químicas utilizando métodos conocidos por los especialistas en la materia tales como, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse por conversión de la mezcla enantiomérica es una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliares quirales tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, hidrólisis) de los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Así, algunos de los compuestos de la descripción pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se considera que forman parte de esta descripción. Los enantiómeros también pueden separarse utilizando una columna para HPLC quiral.

[0085] También es posible que los compuestos de fórmula (I) puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas dichas formas están comprendidas dentro del alcance de la descripción. Así, por ejemplo, todas las formas ceto-enol y imina-enamina de los compuestos están incluidas en la presente descripción.

[0086] Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y semejantes) de los compuestos de la presente (que incluyen aquellos de las sales, solvatos, ésteres y fármacos de los compuestos así como también las sales, solvatos y ésteres de los fármacos), tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, que incluyen formas enantioméricas (que pueden existir aún en la ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, están contemplados dentro del alcance de esta descripción, así como los isómeros de posición (tal como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de diversas Fórmulas incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, ambas formas *cis* y *trans*, así como sus mezclas, están comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol y imina-enamina de los compuestos están incluidas en la presente descripción). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención pueden estar,

por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros, o con algunos de ellos en particular. Los centros quirales de la presente descripción pueden encontrarse en la configuración S o R, según la definición en las recomendaciones de IUPAC 1974.

[0087] La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los enumerados en la presente, salvo por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado generalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H (o D), ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente.

[0088] Ciertos compuestos marcados isotópicamente de las diversas Fórmulas (por ejemplo, los marcados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de tejidos de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritiados (es decir, ^{3}H) y con carbono 14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de las diversas Fórmulas pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos más adelante, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

[0089] 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 invención pueden reemplazarse o sustituirse por 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.

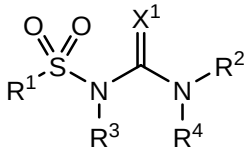
[0090] Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de la Fórmula de la presente memoria descriptiva incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario.

[0091] La presente invención se dirige a compuestos como se describe en la presente y sales, enantiómeros, hidratos, solvatos, fármacos, isómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos como se describe en la presente, o sales, enantiómeros, hidratos, solvatos, fármacos, isómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0092] En la presente descripción, la referencia a la Fórmula (1b) incluye una referencia a la Fórmula (1b)-1 y de manera similar para la Fórmula (Ic), (Id), y (Ig). En la presente descripción, la referencia, por ejemplo, a la Fórmula 1b-1g, incluye una referencia a las Fórmulas (1b)-1, (Ic)-1, (Id)-1, (1g)-1, y (Ih)-1

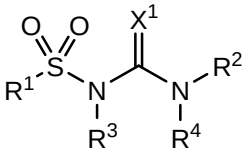
Compuestos

[0093] La presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I),


(I)

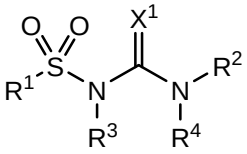
y sales, enantiómeros, hidratos, solvatos, fármacos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, donde X^1, R^1, R^2, R^3, y R^4 son como se describe precedentemente.

[0094] La presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia),


(Ia)

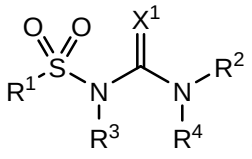
y sales, enantiómeros, hidratos, solvatos, fármacos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, donde X^1, R^1, R^2, R^3, y R^4 son como se describe precedentemente.

[0095] La presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ib),


(Ib)

y sales, enantiómeros, hidratos, solvatos, fármacos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, donde X^1, R^1, R^2, R^3, y R^4 son como se describe precedentemente.

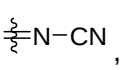
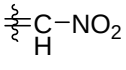
[0096] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ib), el cual es de la Fórmula (Ib)-1:



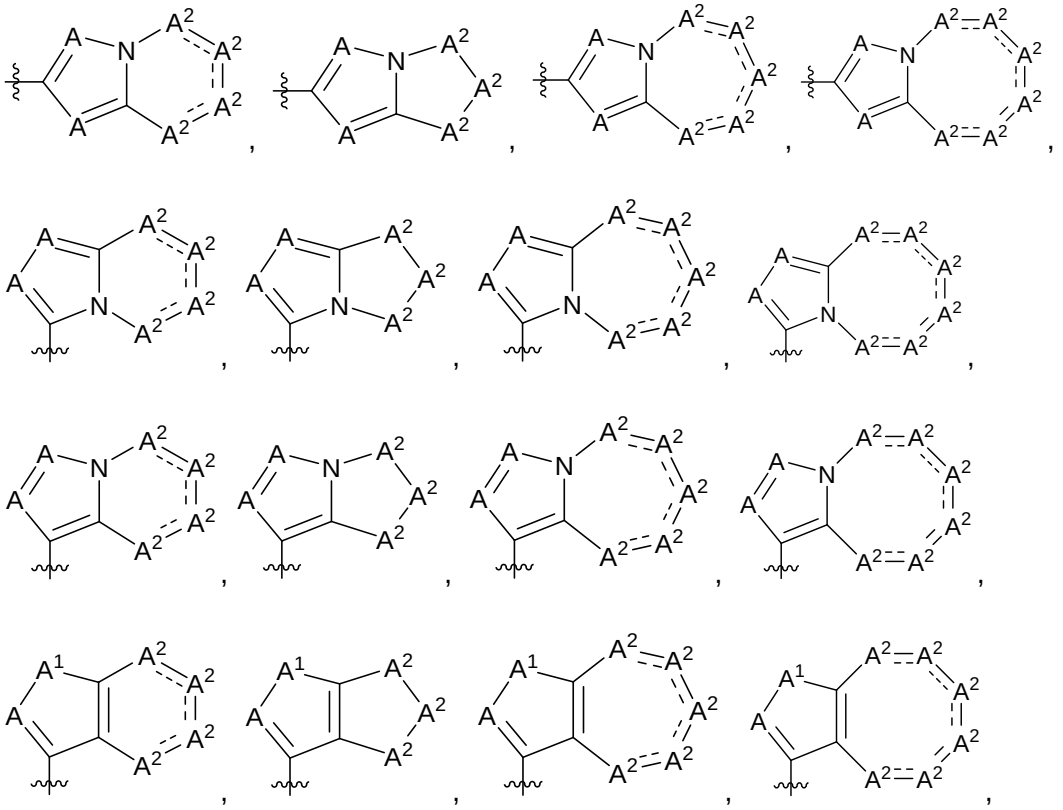
(Ib)-1

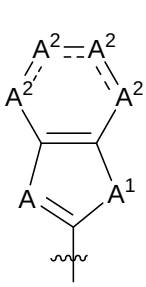
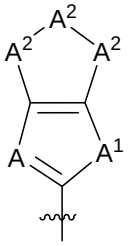
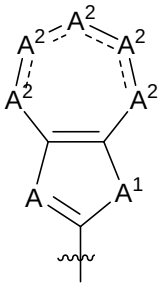
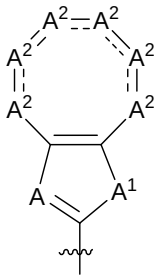
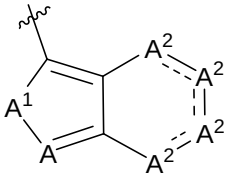
y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo,

donde:

X^1 es O, S,  , o  ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



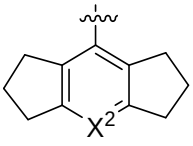
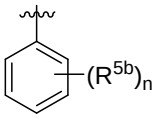

, 
, 
, 
, y 
;

donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a} o N;

A^1 es NR^{5a}, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a}, $C(R^{5a})_2$, N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo;

cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, $-O$-C_1-C_6alquilo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

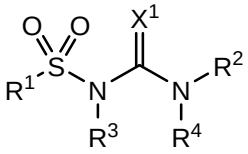
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$.

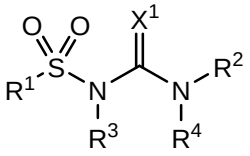
[0097] La presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ic),



(Ic)

y sales, enantiómeros, hidratos, solvatos, fármacos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, donde X^1, R^1, R^2, R^3, y R^4 son como se describe precedentemente.

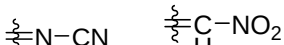
[0098] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ic), que es de Fórmula (Ic)-1:



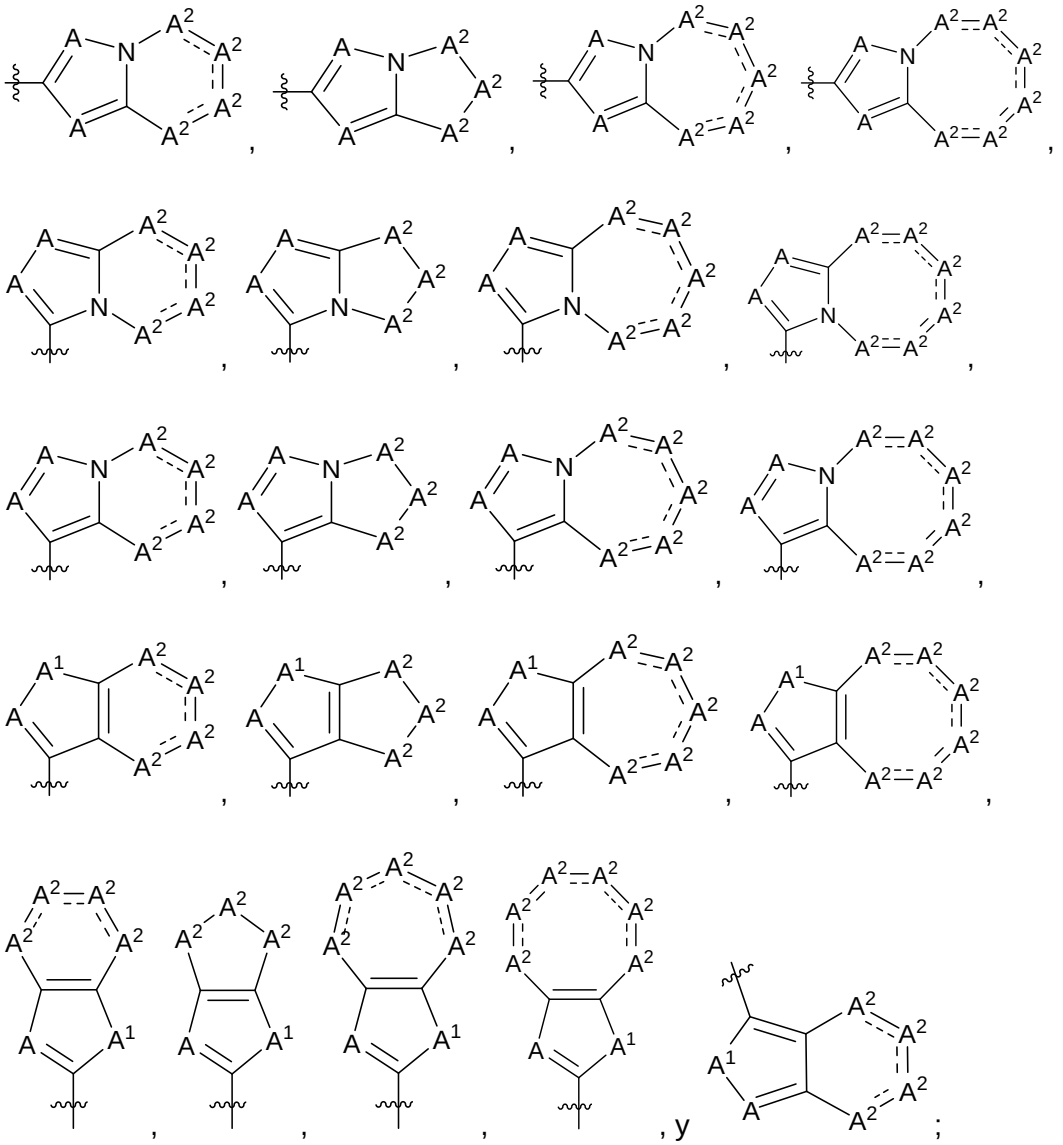
(Ic)-1

y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo,

donde:

X^1 es O, S,  , o ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

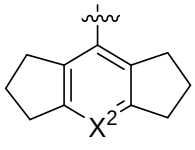


donde representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a} o N;

A^1 es NR^{5a}, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a}, $C(R^{5a})_2$, N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  ;

X^2 es N o CR^{5b};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo;

cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

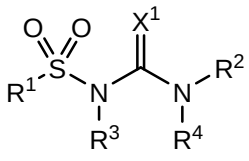
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$.

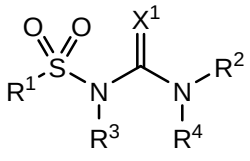
[0099] La presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Id),



(Id)

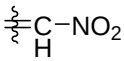
y sales, enantiómeros, hidratos, solvatos, fármacos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde X^1, R^1, R^2, R^3, y R^4 son como se describe precedentemente.

[00100] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Id), que es de Fórmula (Id)-1:

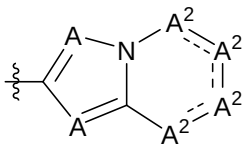
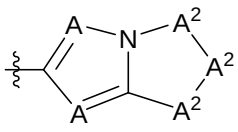
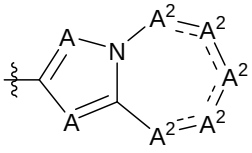
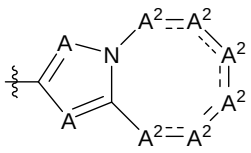
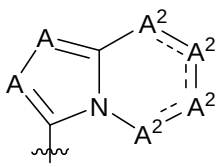
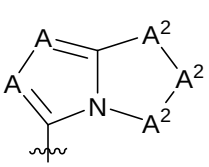
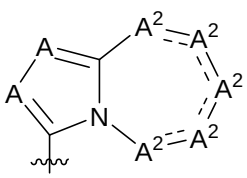
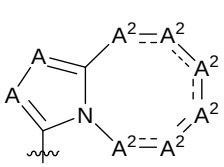


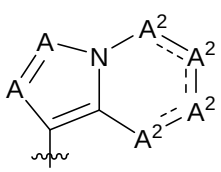
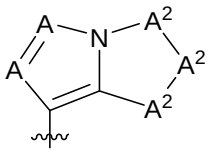
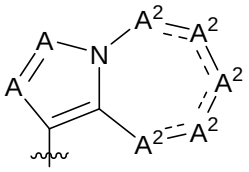
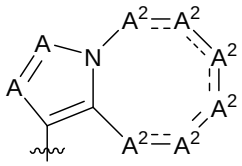
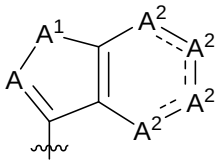
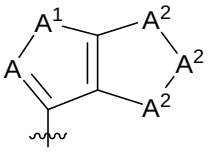
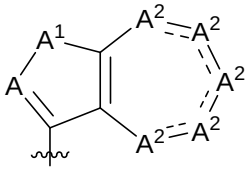
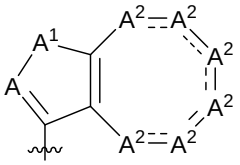
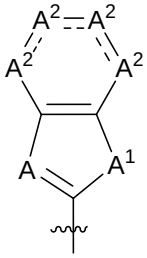
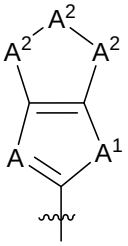
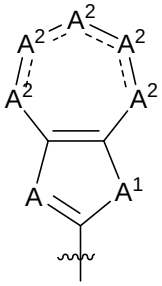
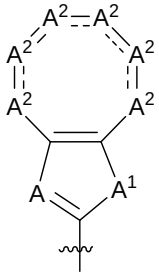
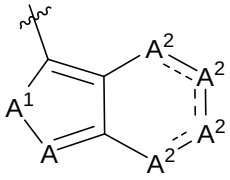
(Id)-1

y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

X^1 es O, S,  , o  ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

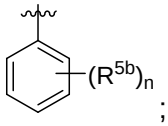

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

;

donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a} o N;

A^1 es NR^{5a}, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a}, $C(R^{5a})_2$, N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  ;

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2-C_3$-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2-C_3$-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, NH(C_1-C_6alquilo), o N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo;

cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$S(O)_2N(R^6)_2$-, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6R^7$, -$NR^6S(O)_2R^7$, −$S(O)R^6$, −$S(O)NR^6R^7$, −$NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

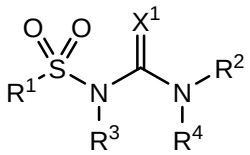
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$.

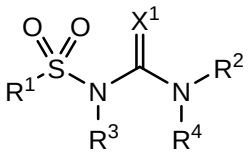
[00101] La presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ie),



(Ie)

y sales, enantiómeros, hidratos, solvatos, fármacos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde X^1, R^1, R^2, R^3, y R^4 son como se describe precedentemente.

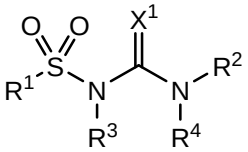
[00102] La presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (If),



(If)

y sales, enantiómeros, hidratos, solvatos, fármacos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, donde X^1, R^1, R^2, R^3, y R^4 son como se describe precedentemente.

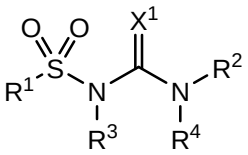
[00103] La presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ig),



(Ig)

y sales, enantiómeros, hidratos, solvatos, fármacos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, donde X^1, R^1, R^2, R^3, y R^4 son como se describe precedentemente. Los compuestos de fórmula (If) no contienen un grupo amino básico en el sustituyente R^1. La porción sulfonilurea dentro de los compuestos de fórmula (1g) representa valores de pka para estos compuestos en el rango de 5,2-6,2, caracterizándolos como ácidos orgánicos débiles. Los compuestos de esta estructura pueden mostrar bajos volúmenes de distribución *in vivo* y pueden exhibir elevada unión a proteínas plasmáticas.

[00104] En determinadas formas de realización, la presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ig), que es de Fórmula (Ig)-1:

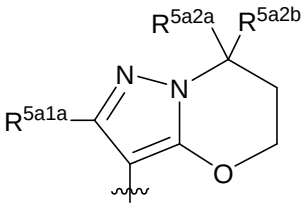


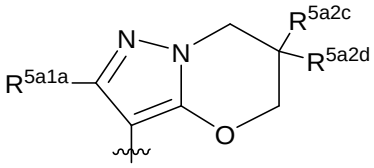
(Ig)-1

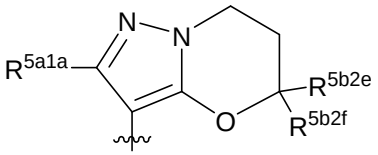
y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

X^1 es O o S;

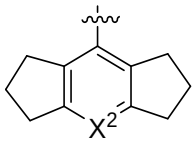
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

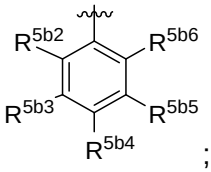


,


, y


,

R^2 es


o


;

X^2 es N o CR^{5b1};

R^3 y R^4 son H;

R^{5a1a} es H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$;

R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} se seleccionan en forma independiente entre H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NS(O)_2R^6$; o

dos de R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} que son geminales, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-S(O)_2$-R^6; $-COR^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, o $-NS(O)_2R^6$; o

dos de R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} geminales pueden formar un grupo oxo;

R^{5b1} es H, D, halógeno, -CN, $-OR^6$, o C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, $-C(O)NR^6$, $-C(O)OR^6$; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$;

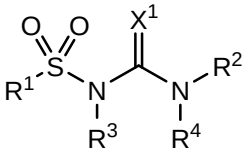
cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos de R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; y

R^6 y R^7 son en forma independiente, en cada caso, H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O.

[00105] La presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ih),

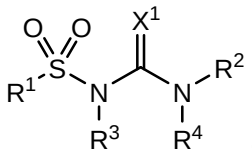


(Ih)

y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, hidratos, solvatos, fármacos, isómeros, y tautómeros del mismo, donde X^1, R^1, R^2, R^3, y R^4 son como se describe precedentemente. Los compuestos de fórmula (Ih) contienen un grupo amino básico. Se esperaría que la incorporación de un grupo amino básico a un compuesto de Fórmula (1h), que también porta la porción de sulfonilurea ácida, causara su existencia como zwitterión, teniendo una carga neta cero. Los compuestos zwitteriónicos pueden tener diferentes propiedades fisicoquímicas que los ácidos orgánicos débiles. En particular, puede haber un aumento de los volúmenes de distribución *in vivo* así como una reducción de la unión a proteínas plasmáticas. En algunas formas de realización de la Fórmula Ih, uno o dos R^{5a2} son $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo que contiene N; en donde el C_1-C_6alquilo está sustituido con $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, y en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o -

$NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$. En algunas formas de realización de la Fórmula Ih, un R^{5a2} es $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo que contiene N; en donde el C_1-C_6alquilo está sustituido con $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, y en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$.

[00106] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ih), que es de Fórmula (Ih)-1:



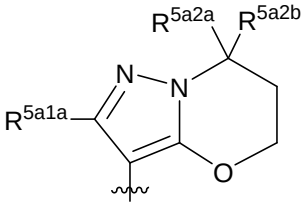
(Ih)-1

y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo,

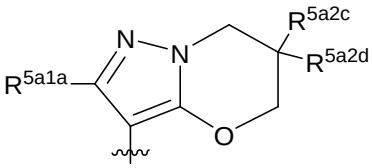
donde:

X^1 es O o S;

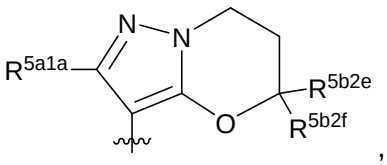
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



,

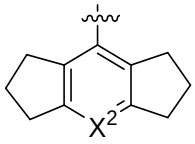


, y

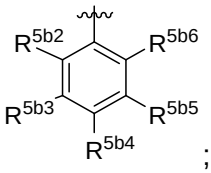


,

R^2 es



o



;

X^2 es N o CR^{5b1};

R^3 y R^4 son H;

R^{5a1a} es H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-

C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$;

cada R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} se selecciona en forma independiente entre H, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, y heterociclilo que contiene N; donde C_1-C_6alquilo está sustituido con -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$;

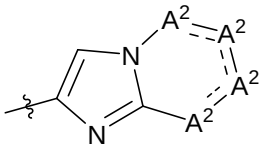
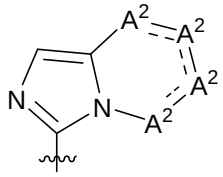
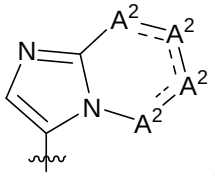
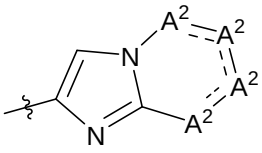
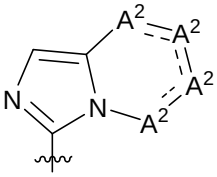
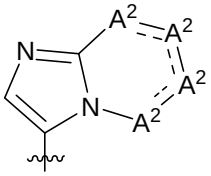
R^{5b1} es H, D, halógeno, -CN, -OR^6, o C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, -$C(O)NR^6$, -$C(O)OR^6$; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$;

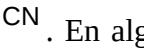
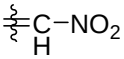
cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

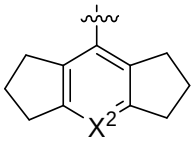
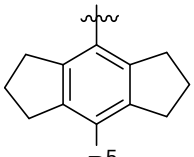
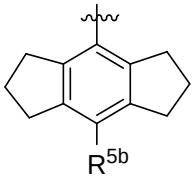
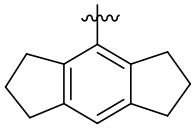
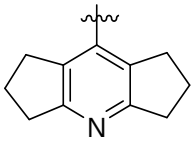
dos de R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; y

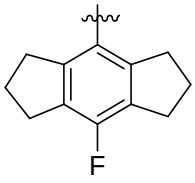
R^6 y R^7 son en forma independiente, en cada caso, H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O.

[00107] En algunas formas de realización de la Fórmula I, cuando R^1 es  ,  , o  , entonces al menos un A^2 es N, NR^5, O, S, o $S(O)_2$. En algunas formas de realización de las Fórmulas Ia-Id, cuando R^1 es  ,  , o  , entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$.

[00108] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, X^1 es O. En algunas formas de realización, X^1 es S. En algunas formas de realización, X^1 es  . En algunas formas de realización, X^1 es  .

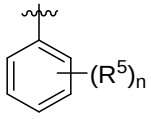
[00109] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^2 es  . En algunas formas de realización de la Fórmula I, R^2 es  . En algunas formas de realización de las Fórmulas Ia-Id, R^2 es  . En algunas formas de realización, R^2 es  . En algunas formas de realización, R^2 es  .

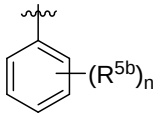
[00110] En algunas formas de realización de la fórmula que se describe en la presente, R^2 es 

.

[00111] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R^5 es H, D, halógeno, CN, -OR^6, o C_1-C_6alquilo. En algunas formas de realización, R^5 es H, halógeno, o C_1-C_6alquilo. En algunas formas de realización, R^5 es H, halógeno, o metilo. En algunas formas de realización, R^5 es H, fluoro, cloro, o metilo. En algunas formas de realización, R^5 es H. En algunas formas de realización, R^5 es halógeno. En algunas formas de realización, R^5 es fluoro. En algunas formas de realización, R^5 es cloro. En algunas formas de realización, R^5 es metilo.

[00112] En algunas formas de realización de las Fórmulas Ia-Id, R^{5b} es H, D, halógeno, CN, -OR^6, o C_1-C_6alquilo. En algunas formas de realización, R^{5b} es H, halógeno, o C_1-C_6alquilo. En algunas formas de realización, R^{5b} es H, halógeno, o metilo. En algunas formas de realización, R^{5b} es H, fluoro, cloro, o metilo. En algunas formas de realización, R^{5b} es H. En algunas formas de realización, R^{5b} es halógeno. En algunas formas de realización, R^{5b} es fluoro. En algunas formas de realización, R^{5b} es cloro. En algunas formas de realización, R^{5b} es metilo.

[00113] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R^2 es 

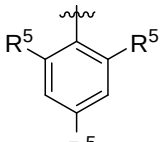
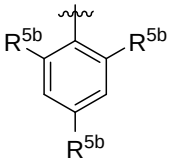
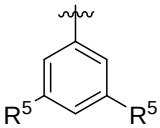
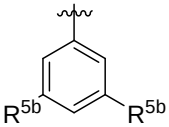
. En algunas formas de realización de la Fórmula Ia-Id, R^2 es 

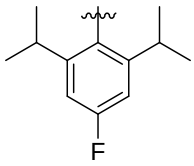
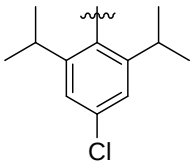
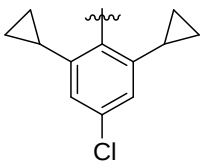
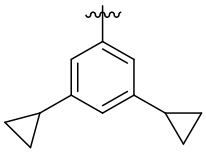
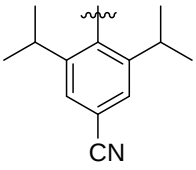
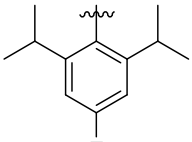
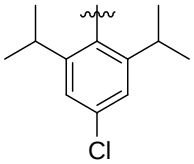
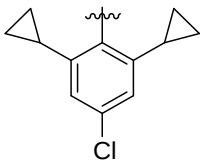
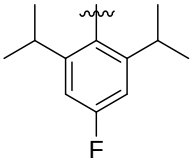
. En algunas formas de realización, n es cero, uno o dos.

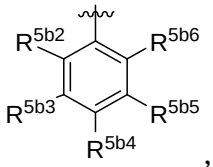
[00114] En algunas formas de realización de la Fórmula I, cada R^5 es en forma independiente H, halógeno, OH, CN, -NO_2, -OR^6, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_3-C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, cada R^5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, halógeno, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, y -CN.

[00115] En algunas formas de realización de las Fórmulas Ia-Id, cada R^{5b} es en forma independiente H, halógeno, OH, CN, -NO_2, -OR^6, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_3-C_8cicloalquilo.

En algunas formas de realización, cada R^{5b} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, halógeno, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, y -CN.

[00116] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R^2 es  . En algunas formas de realización de las Fórmulas Ia-Id, R^2 es  . En algunas formas de realización de la Fórmula I, R^2 es  . En algunas formas de realización de las Fórmulas Ia-Id, R^2 es  .

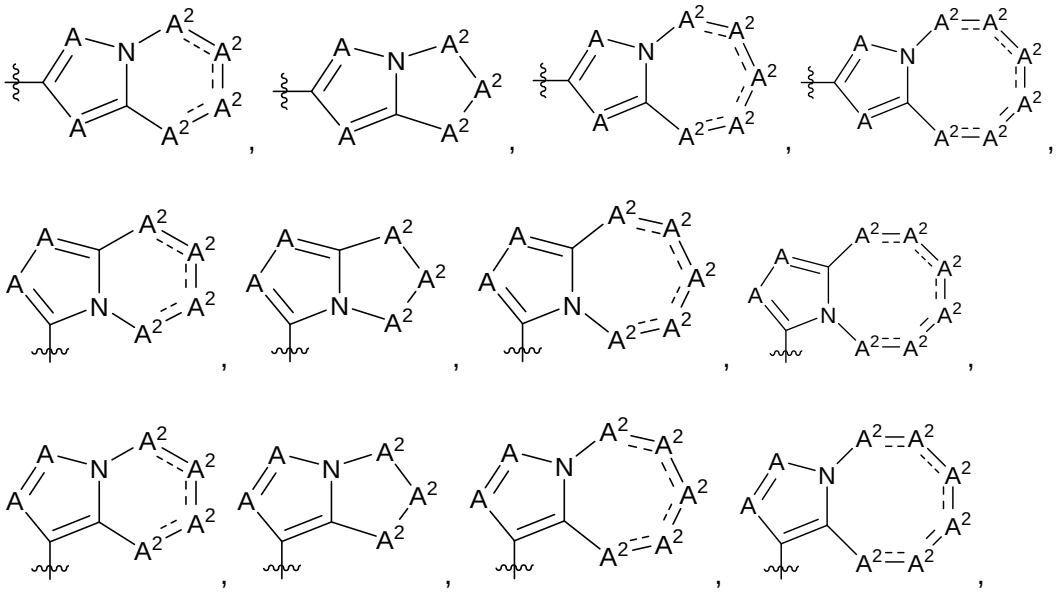
[00117] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  , y  . En algunas formas de realización, R^2 es  .

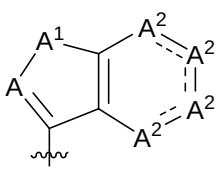
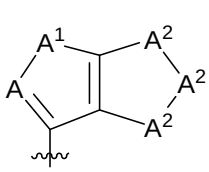
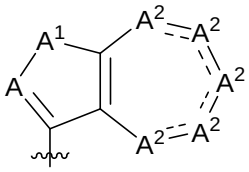
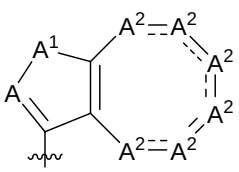
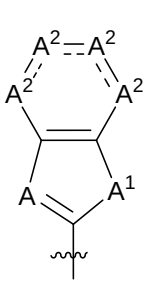
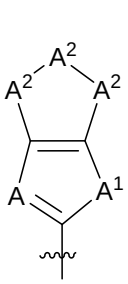
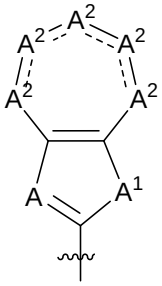
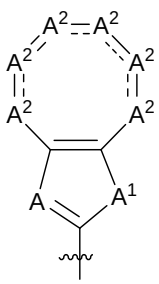
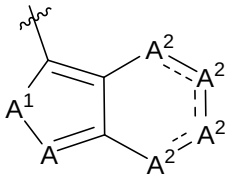


[00118] En algunas formas de realización de la fórmula Ie-Ih, R^2 es , donde al menos uno de R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es C_1-C_6alquilo o C_3-C_8cicloalquilo, donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es C_1-C_6alquilo o C_3-C_8cicloalquilo, donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con halógeno.

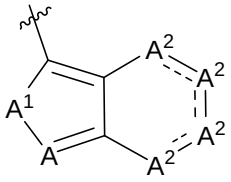
[00119] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 es C_1-C_6alquilo. En algunas formas de realización, R^1 es C_1-C_3alquilo. En algunas formas de realización, R^1 es metilo. En algunas formas de realización, R^1 es un C_1-C_6alquenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 es un C_1-C_6alquinilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 es -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_m$-CH_3, donde cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4.

[00120] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

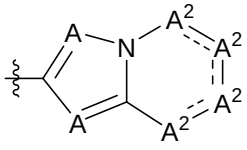
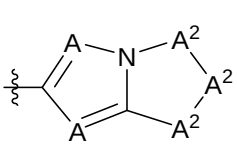
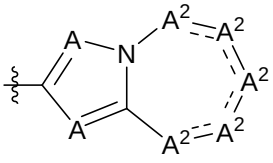
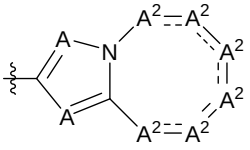


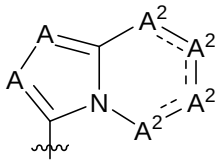
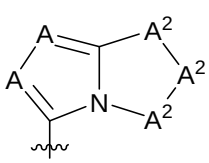
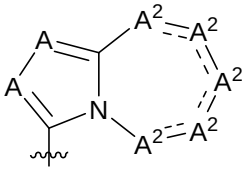
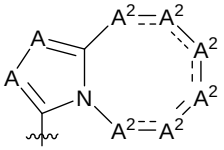
[00121] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es



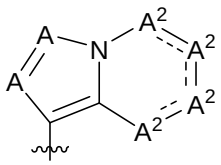
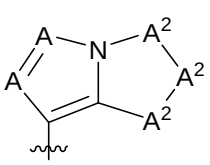
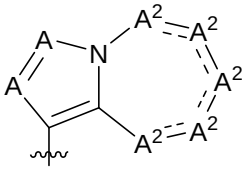
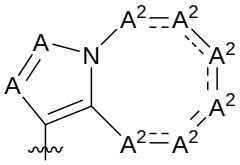
[00122] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es

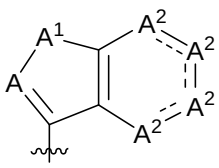
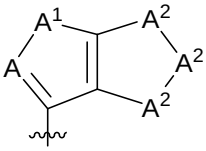
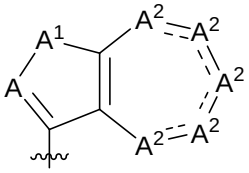
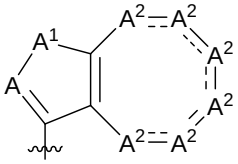





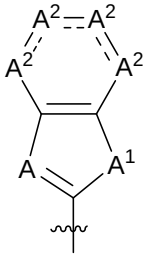
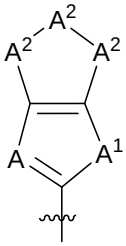
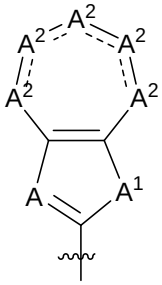
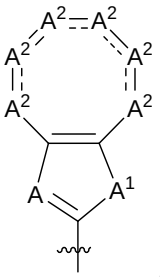
[00123] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es

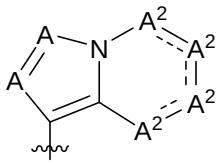
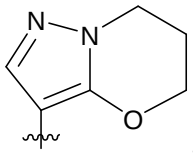
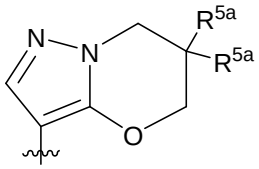





[00124] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es

[00125] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es  ,  ,  , o  .

[00126] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es  ,  ,  , o  .

[00127] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es  . En algunas formas de realización, R^1 es  . En algunas formas de realización, R^1 es  .

[00128] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, ⎓ son enlaces simples en el anillo que comprende A^2, formando así un anillo saturado. En algunas formas de realización, uno o dos ⎓ son enlaces dobles en el anillo que comprende A^2, formando así un anillo insaturado.

[00129] En algunas formas de realización de la Fórmula I, A es CR^5. En algunas formas de realización de las Fórmulas Ia-Id, A es CR^{5a}. En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, A es N.

[00130] En algunas formas de realización de la Fórmula I, A^1 es NR^5. En algunas formas de realización de las Fórmulas Ia-Id, A^1 es NR^{5a}. En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, A^1 es O. En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, A^1 es S. En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, A^1 es C(O).

[00131] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, cada A^2 es en forma independiente CH_2 o O. En algunas formas de realización, cada A^2 es CH_2.

[00132] En algunas formas de realización de la Fórmula I, un A es CR^5 y el otro A es N. En algunas formas de realización, cada A^2 es en forma independiente $C(R^5)_2$, NR^5, u O.

[00133] En algunas formas de realización de las Fórmulas Ia-Id, un A es CR^{5a} y el otro A es N. En algunas formas de realización, cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a})_2$, NR^{5a}, u O.

[00134] En algunas formas de realización de la Fórmula I, R^5 es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido.

[00135] En algunas formas de realización de la Fórmula Ia, cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido.

[00136] En algunas formas de realización de la Fórmula Ia, cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido.

[00137] En algunas formas de realización de la Fórmula I, dos R^5 junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O. En algunas formas de realización, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido.

[00138] En algunas formas de realización de las Fórmulas Ia-Id, dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O. En algunas formas de realización, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, $-NH_2$, $NH(C_1$-C_6alquilo), o $N(C_1$-C_6alquil$)_2$. En algunas formas de realización, dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, opcionalmente sustituido con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$.

[00139] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, dos R^5 geminales pueden formar un grupo oxo. En algunas formas de realización de la Fórmula Ia-Id, dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo.

[00140] En algunas formas de realización de las Fórmulas Ib–Id, cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2$-, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$. En algunas formas de realización, R^{5a} es C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $NH(C_1$-C_6alquilo), o $N(C_1$-C_6alquilo$)_2$. En algunas formas de realización, R^{5a} es heterociclilo opcionalmente sustituido con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$.

[00141] En algunas formas de realización de las Fórmulas Ib–Id, dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$. En algunas formas de realización, dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, opcionalmente sustituido con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$.

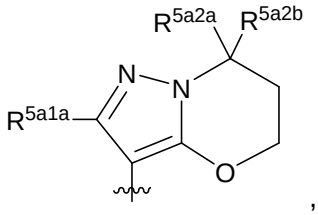
[00142] En algunas formas de realización de las Fórmulas Ib–Id, dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo.

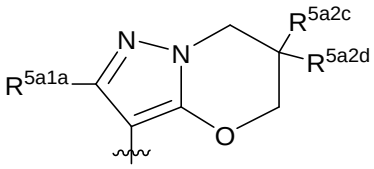
[00143] En algunas formas de realización de las Fórmulas Ib–Id, cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$.

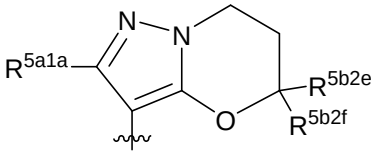
[00144] En algunas formas de realización de la Fórmula I, cada R^5 es en forma independiente H, $-NHR^6$, o $-NR^6R^7$. En algunas formas de realización, cada A^2 es en forma independiente $C(R^5)_2$ o O; y cada R^5 es en forma independiente H, $-NHR^6$, o $-NR^6R^7$.

[00145] En algunas formas de realización de las Fórmulas Ia-Id, cada R^{5a} es en forma independiente H, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo que contiene N, donde C_1-C_6alquilo está sustituido con $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquil$)_2$. En algunas formas de realización, cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a})_2$ o O; y cada R^{5a} es en forma independiente H, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo que contiene N, donde C_1-C_6alquilo está sustituido con $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$.

[00146] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



,


, y


,

donde R^{5a1a} es H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-

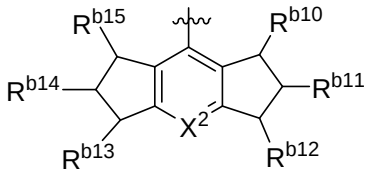
C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$; y

R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} se seleccionan en forma independiente entre H, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo que contiene N, donde C_1-C_6alquilo está sustituido con -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$.

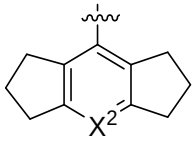
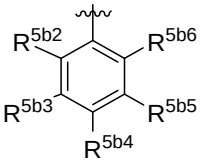
[00147] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O. En algunas formas de realización, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido.

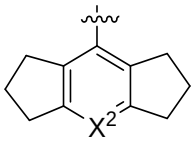
[00148] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O. En algunas formas de realización, el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido.

[00149] En algunas formas de realización de las Fórmulas Ib–Id, R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$. En algunas formas de realización, R^6 es C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$. En algunas formas de realización, R^7 es C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$.

[00150] Como se describe precedentemente en la Fórmula Ie, R^2 puede ser  , donde cada R^{b10}, R^{b11}, R^{b12}, R^{b13}, R^{b14}, y R^{b15} es en forma independiente H, -OH, o oxo. En algunas formas de realización, uno de R^{b10}, R^{b11}, R^{b12}, R^{b13}, R^{b14}, y R^{b15} es -OH o oxo y el resto son H. En algunas formas de realización, uno de R^{b10}, R^{b11}, R^{b12}, R^{b13}, R^{b14}, y R^{b15} es -OH y el resto son H. En algunas formas de realización, uno de R^{b10}, R^{b11}, R^{b12}, R^{b13}, R^{b14}, y R^{b15} es oxo y el resto son H.

[00151] Como se describe precedentemente en la Fórmula Ie-Ih, X^1 es O o S. En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ig, X^1 es O. En algunas formas de realización, X^1 es S.

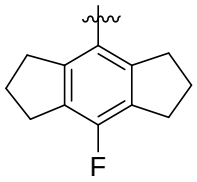
[00152] Como se describe precedentemente en la Fórmula Ie-Ih, R^2 es  o  .

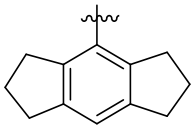
[00153] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, R^2 es  .

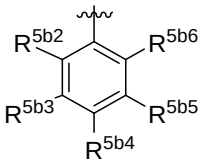
[00154] Como se describe precedentemente en la Fórmula Ie-Ih, X^2 es N o CR^{5b1}. En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, X^2 es CR^{5b1}. En algunas formas de realización, X^2 es N.

[00155] Como se describe precedentemente en la Fórmula Ie-Ih, R^{5b1} es H, D, halógeno, -CN, $-OR^6$, o C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, $-C(O)NR^6$, $-C(O)OR^6$; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$.

[00156] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, R^{5b1} es H, halógeno, o C_1-C_6alquilo. En algunas formas de realización, R^{5b1} es H, halógeno, o metilo. En algunas formas de realización, R^{5b1} es H, fluoro, cloro, o metilo. En algunas formas de realización, R^{5b1} es H. En algunas formas de realización, R^{5b1} es halógeno. En algunas formas de realización, R^{5b1} es fluoro. En algunas formas de realización, R^{5b1} es cloro. En algunas formas de realización, R^{5b1} es metilo. En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, R^{5b1} es C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^{5b1} es C_1-C_6alquilo, opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas formas de realización, R^{5b1} es $-OR^6$. En algunas formas de realización, R^{5b1} es -OH.

[00157] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, R^2 es 

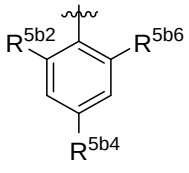
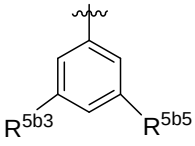
. En algunas formas de realización, R^2 es  .

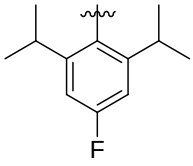
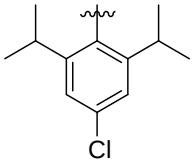
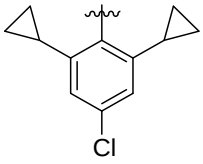
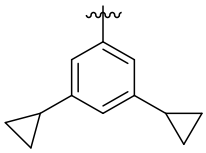
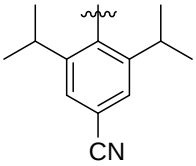
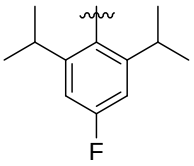
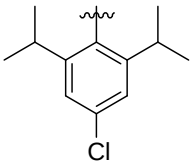
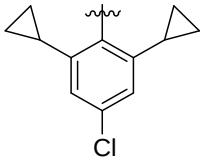
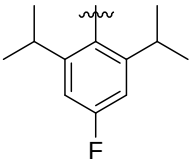
[00158] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, R^2 es 

.

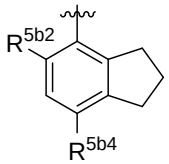
[00159] Como se describe precedentemente en la Fórmula Ie-Ih, cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, $-OR^6$, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o dos R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6alquilo), o -**N**(C_1-C_6alquilo)$_2$.

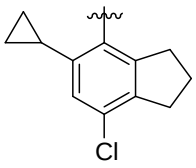
[00160] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-OR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_3-C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, D, halógeno, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, y -CN. En algunas formas de realización, al menos uno de R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} no es hidrógeno. En algunas formas de realización, uno de R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es $-OR^6$. En algunas formas de realización, uno de R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es -OH.

[00161] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, R^2 es  . En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, R^2 es  .

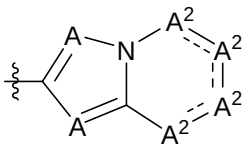
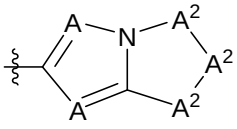
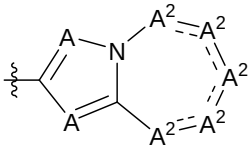
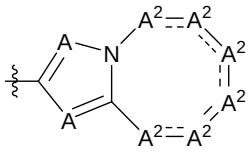
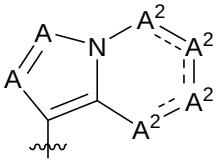
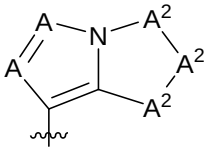
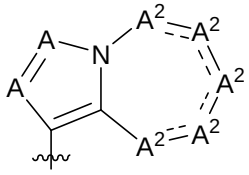
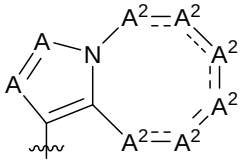
[00162] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  , y  . En algunas formas de realización, R^2 es  .

[00163] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, dos R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -**N**(C_1-C_6alquilo)$_2$. En algunas formas de realización, dos R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo, donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -**N**(C_1-C_6alquilo)$_2$.

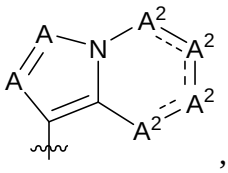
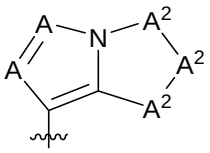
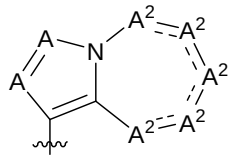
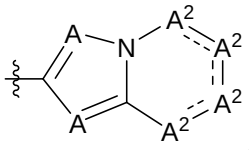
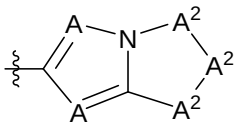
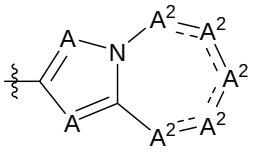
[00164] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, R^2 es  . En algunas formas de realización, cada R^{5b2} y R^{5b4} se selecciona entre el grupo que consiste en H, D, halógeno, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, y -CN.

[00165] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, R^2 es  .

[00166] Como se describe precedentemente en la Fórmula Ie-Ih, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , donde ≡ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático.

[00167] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, ≡ representa una unión simple. En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, ≡ representa una unión doble. En algunas formas de realización, ≡ son enlaces simples en el anillo que comprende A^2, formando así un anillo saturado.

[00168] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, R^1 es  ,  , o  . En algunas formas de realización, R^1 es  ,  , o  .

[00169] Como se describe precedentemente en la Fórmula Ie-Ih, cada A es en forma independiente CR^{5a1} o N; y cada A^2 es en forma independiente CR^{5a2}, $C(R^{5a2})_2$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$.

[00170] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, un A es CR^{5a1} y el otro A es N. En algunas formas de realización, cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$, NR^{5a2}, u O.

[00171] Como se describe precedentemente en la Fórmula Ie-Ih, cada R^{5a1} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$.

[00172] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, cada R^{5a1} es en forma independiente H, halógeno, OH, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, o heterociclilo, donde C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$.

[00173] Como se describe precedentemente en la Fórmula Ie-Ih, cada R^{5a2} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-

C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$S(O)_2$-R^6, -COR^6, $NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} geminales pueden formar un grupo oxo;

[00174] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie, If y Ig, cada R^{5a2} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, o heterociclilo; donde C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$.

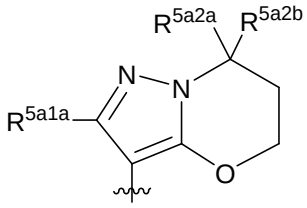
[00175] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie, If, y Ih, cada R^{5a2} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, o heterociclilo; donde C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$.

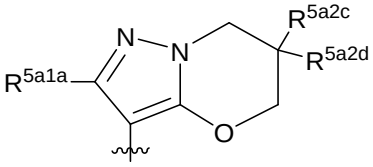
[00176] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie, If, y Ih, cada R^{5a2} es en forma independiente H, -NHR^6, o C_1-C_6alquilo; donde C_1-C_6alquilo está sustituido con -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$. En algunas formas de realización, cada R^{5a2} es en forma independiente H, o heterociclilo que contiene N; donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$.

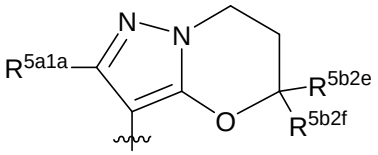
[00177] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie, If, cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$ o O; y cada R^{5a2} es en forma independiente H, -NHR^6, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo que contiene N; donde C_1-C_6alquilo está sustituido con -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$.

[00178] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ih, dos R^{5a2} geminales pueden formar un grupo oxo.

[00179] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-If, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



,


, y


,

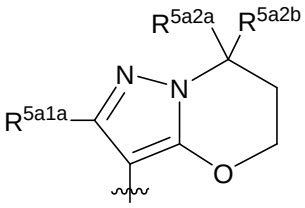
donde R^{5a1a} es H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo)$_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$;

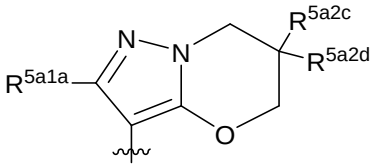
R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} se seleccionan en forma independiente entre H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo)$_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

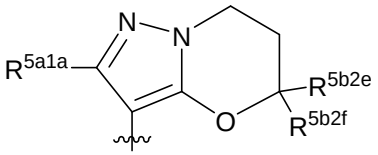
dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} que son geminales junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo)$_2$, $-S(O)_2$-R^6, $-COR^6$, $NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} geminales pueden formar un grupo oxo.

[00180] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-Ig, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



,


, y


,

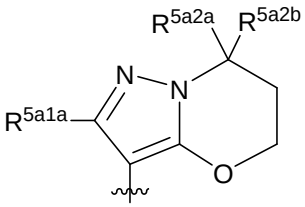
donde R^{5a1a} es H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$;

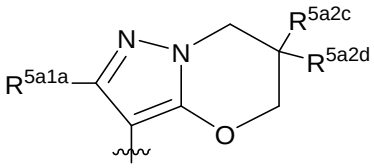
R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} se seleccionan entre H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

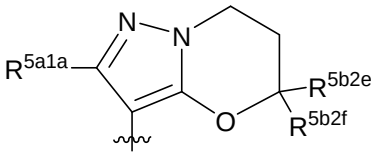
dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} que son geminales, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-S(O)_2$-R^6; $-COR^6$, $NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} geminales pueden formar un grupo oxo.

[00181] En algunas formas de realización de la Fórmula Ie-If y Ih, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



,


, y


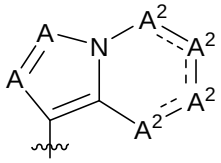
,

donde R^{5a1a} es H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo,

heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$; y

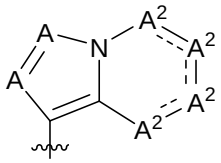
R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} se seleccionan en forma independiente entre H, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo que contiene N; donde C_1-C_6alquilo está sustituido con -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$.

[00182] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es

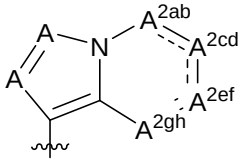


. En algunas formas de realización, un A es CR^{5a1} y el otro A es N. En algunas formas de realización, cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$, NR^{5a2}, o O. En algunas formas de realización, cada R^{5a2} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

[00183] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es



, que es una fórmula de



, donde:

A^{2ab} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2a})(R^{5a2b})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2cd} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2c})(R^{5a2d})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2ef} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2e})(R^{5a2f})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2gh} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2g})(R^{5a2h})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

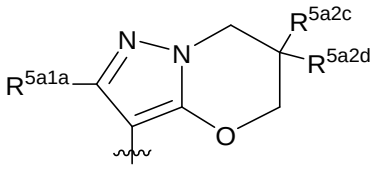
cada R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, y R^{5a2h} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$C(O)R^6$, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-

C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, y R^{5a2h} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$S(O)_2$-R^6, -COR^6, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, y R^{5a2h} geminales pueden formar un grupo oxo.

[00184] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es



,

donde R^{5a1a} es H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$;

R^{5a2c} y R^{5a2d} son en forma independiente entre sí H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$C(O)R^6$, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

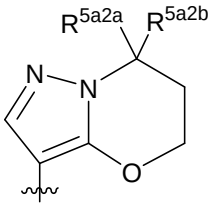
R^{5a2c} y R^{5a2d} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno,

C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$S(O)_2$-R^6, -COR^6, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

R^{5a2c} y R^{5a2d} pueden formar un grupo oxo.

[00185] En algunas formas de realización, cada R^{5a2c} y R^{5a2d} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, cada R^{5a2c} y R^{5a2d} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, o $-NR^6R^7$. En algunas formas de realización, uno de R^{5a2c} y R^{5a2d} es H y el otro es en forma independiente halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, o $-NR^6R^7$. En algunas formas de realización, R^{5a2c} y R^{5a2d} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

[00186] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es.



, donde

R^{5a2a} y R^{5a2b} son en forma independiente entre sí H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, $-NR^6R^7$, -$C(O)R^6$, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

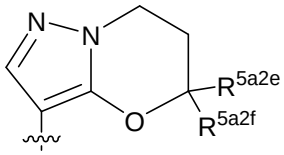
R^{5a2a} y R^{5a2b} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$S(O)_2$-R^6, -COR^6, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

R^{5a2a} y R^{5a2b} pueden formar un grupo oxo.

[00187] En algunas formas de realización, cada R^{5a2a} y R^{5a2b} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-

C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, cada R^{5a2a} y R^{5a2b} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, o $-NR^6R^7$. En algunas formas de realización, uno de R^{5a2a} y R^{5a2b} es H y el otro es en forma independiente halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, o $-NR^6R^7$. En algunas formas de realización, R^{5a2a} y R^{5a2b} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

[00188] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es.



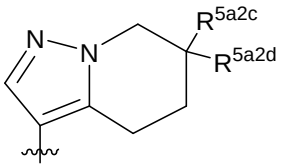
, donde

R^{5a2e} y R^{5a2f} son en forma independiente entre sí en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, $-NR^6R^7$, -$C(O)R^6$, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alquilo), -$N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

R^{5a2e} y R^{5a2f} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alquilo), -$N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, -$S(O)_2$-R^6, -COR^6, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

R^{5a2e} y R^{5a2f} puede formar un grupo oxo.

[00189] En algunas formas de realización, cada R^{5a2e} y R^{5a2f} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, cada R^{5a2e} y R^{5a2f} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, o $-NR^6R^7$. En algunas formas de realización, uno de R^{5a2e} y R^{5a2f} es H y el otro es en forma independiente halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, o $-NR^6R^7$. En algunas formas de realización, R^{5a2e} y R^{5a2f} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

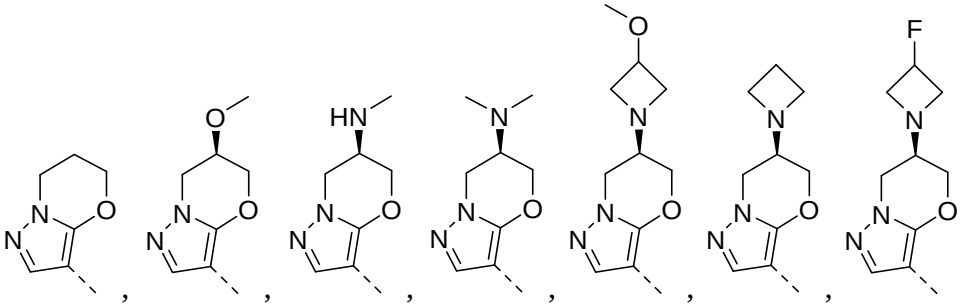
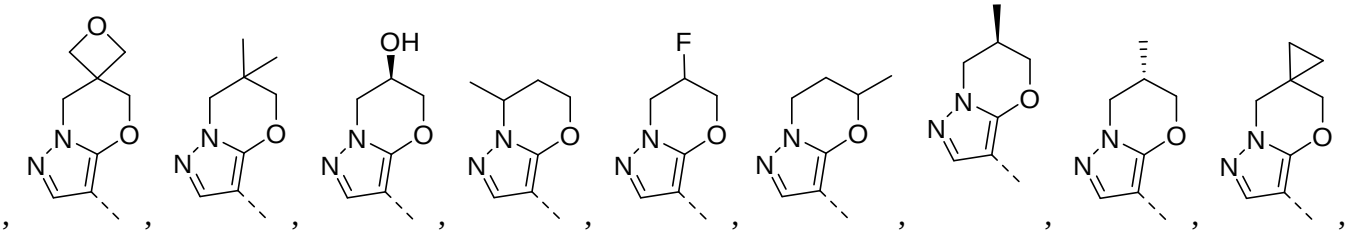
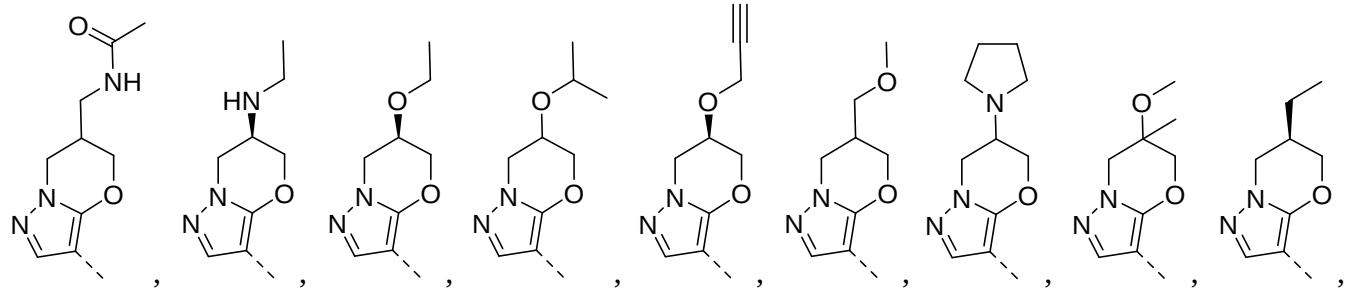
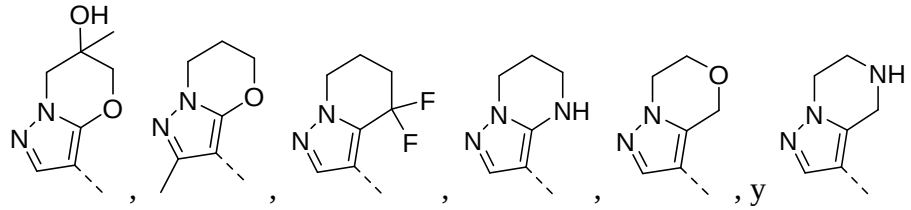
[00190] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es.  , donde

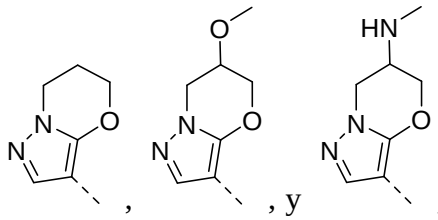
R^{5a2c} y R^{5a2d} son en forma independiente entre sí H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

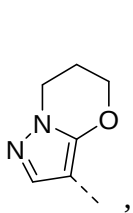
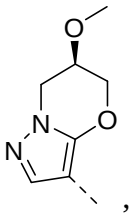
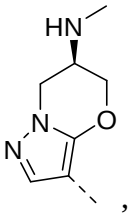
R^{5a2c} y R^{5a2d} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-S(O)_2$-R^6, $-COR^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

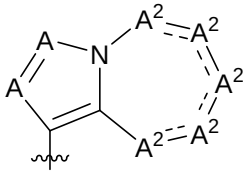
R^{5a2c} y R^{5a2d} pueden formar un grupo oxo.

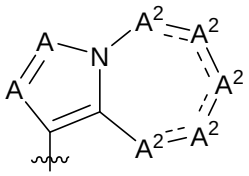
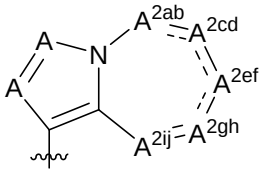
[00191] En algunas formas de realización, cada R^{5a2c} y R^{5a2d} es en forma independiente H, halógeno, OH, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, cada R^{5a2c} y R^{5a2d} es en forma independiente H, halógeno, OH, $-OR^6$, $-NHR^6$, o $-NR^6R^7$. En algunas formas de realización, uno de R^{5a2c} y R^{5a2d} es H y el otro es en forma independiente halógeno, OH, $-OR^6$, $-NHR^6$, o $-NR^6R^7$. En algunas formas de realización, R^{5a2c} y R^{5a2d} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

[00192] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  , y , donde --- es la conexión con el resto del compuesto.

[00193] En algunas formas de realización en las fórmulas que se describen en la presente, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en  , , y , donde --- es la conexión con el resto del compuesto.

[00194] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  , y  , donde --- es la conexión con el resto del compuesto.

[00195] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es  . En algunas formas de realización, un A es CR^{5a1} y el otro A es N. En algunas formas de realización, cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$, NR^{5a2}, o O. En algunas formas de realización, cada R^{5a2} es en forma independiente H, halógeno, OH, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

[00196] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es  , que es una fórmula de  , donde.

A^{2ab} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2a})(R^{5a2b})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2cd} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2c})(R^{5a2d})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2ef} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2e})(R^{5a2f})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2gh} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2g})(R^{5a2h})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2ij} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2i})(R^{5a2j})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

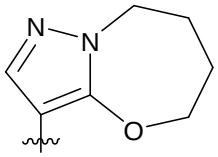
cada R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, R^{5a2h}, R^{5a2i}, y R^{5a2j} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-

C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, R^{5a2h}, R^{5a2i}, y R^{5a2j} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$S(O)_2$-R^6, -COR^6, $NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

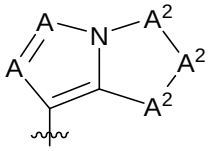
dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, R^{5a2h}, R^{5a2i}, y R^{5a2j} geminales pueden formar un grupo oxo.

[00197] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es



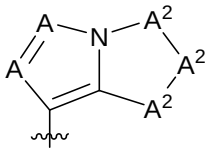
.

[00198] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es

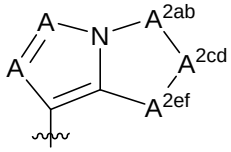


. En algunas formas de realización, un A es CR^{5a1} y el otro A es N. En algunas formas de realización, cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$, NR^{5a2}, u O. En algunas formas de realización, cada R^{5a2} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

[00199] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es



., que es una fórmula de



, donde.

A^{2ab} se selecciona entre $C(R^{5a2a})(R^{5a2b})$, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2cd} se selecciona entre $C(R^{5a2c})(R^{5a2d})$, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

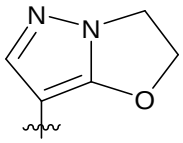
A^{2ef} se selecciona entre $C(R^{5a2e})(R^{5a2f})$, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

cada R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-S(O)_2$-R^6, $-COR^6$, $NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

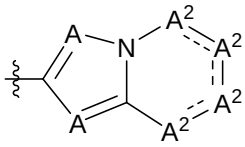
dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} geminales pueden formar un grupo oxo.

[00200] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es



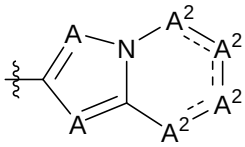
.

[00201] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es

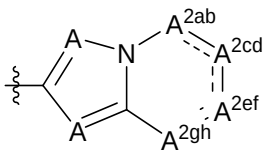


. En algunas formas de realización, un A es CR^{5a1} y el otro A es N. En algunas formas de realización, cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$, NR^{5a2}, u O. En algunas formas de realización, cada R^{5a2} es en forma independiente H, halógeno, OH, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo. En algunas formas de realización, dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

[00202] En algunas formas de realización de las fórmulas que se describen en la presente, R^1 es



., que es una fórmula de



., donde.

A^{2ab} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2a})(R^{5a2b})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2cd} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2c})(R^{5a2d})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2ef} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2e})(R^{5a2f})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2gh} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2g})(R^{5a2h})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

cada R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, y R^{5a2h} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$ o

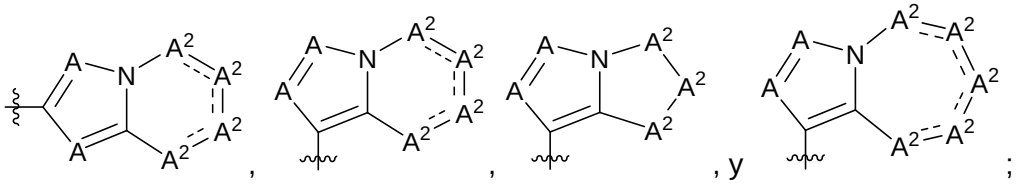
dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, y R^{5a2h} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-S(O)_2$-R^6, $-COR^6$, $NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$ o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, y R^{5a2h} geminales pueden formar un grupo oxo.

[00203] La presente invención provee un compuesto de las Fórmulas Ie-If, donde

X^1 es O;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



donde ⎓ representa una unión simple;

cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$ o O;

X^2 es CR^{5b1};

cada R^{5a1} es en forma independiente H o C_1-C_6alquilo; donde C_1-C_6alquilo está opcionalmente sustituido con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $NH(C_1$-C_6alquilo), $N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$;

cada R^{5a2} es en forma independiente H, halógeno, OH, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo; donde C_1-C_6alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$; o

dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, o $-S(O)_2$-R^6; o

dos R^{5a2} geminales pueden formar un grupo oxo;

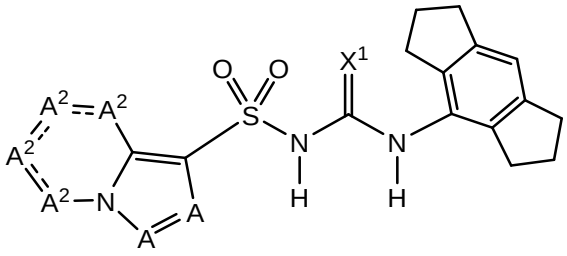
R^{5b1} es H, D, halógeno, o C_1-C_6alquilo;

cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, -CN, $-OR^6$, C_1-C_6alquilo, o C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno o C_1-C_6alquilo; y

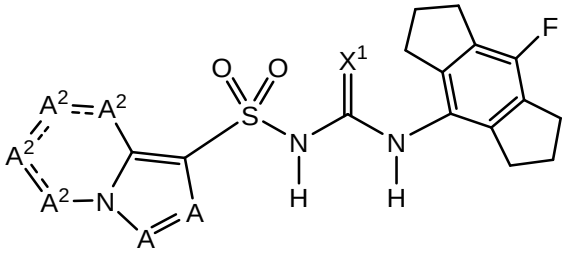
R^6 y R^7 son en forma independiente, en cada caso, H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquinilo, o arilo; donde C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquinilo, y arilo, están opcionalmente sustituidos con D, halógeno o C_1-C_6alquilo.

[00204] En algunas formas de realización, el compuesto es de fórmula:

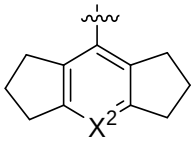


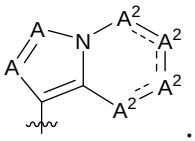
.

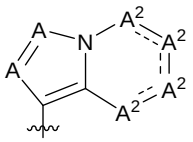
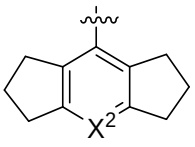
[00205] En algunas formas de realización, el compuesto es de fórmula:



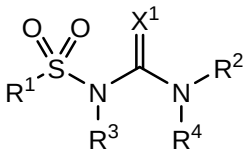
.

[00206] En algunas formas de realización de fórmula (I), X^1 es O y R^2 es  .

[00207] En algunas formas de realización de fórmula (I), X^1 es O y R^1 es  .

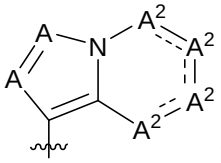
[00208] En algunas formas de realización de fórmula (I), R^1 es  y R^2 es  .

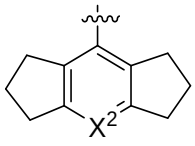
[00209] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I),


(I)

que tiene una, dos o tres de las siguientes características:

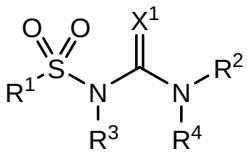
a) X es O;

b) R^1 es  ;

c) R^2 es  ;

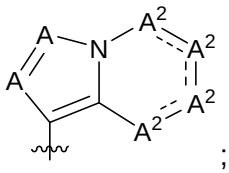
d) X^2 es CH o CF.

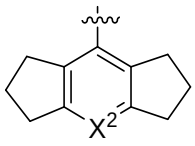
[00210] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I),


(I)

que tiene una, dos o tres de las siguientes características:

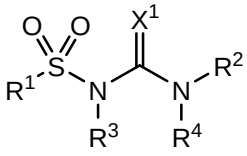
a) X es O;

b) R^1 es  ;

c) R^2 es  ;

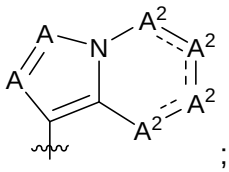
d) X^2 es CH.

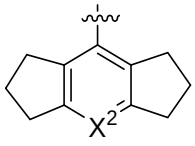
[00211] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I),

 (I)

que tiene una, dos o tres de las siguientes características:

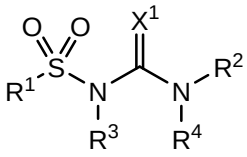
a) X es S;

b) R^1 es  ;

c) R^2 es  ;

d) X^2 es CH.

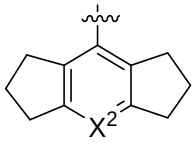
[00212] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I),

 (I)

que tiene una, dos o tres de las siguientes características:

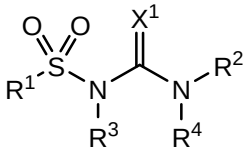
a) X es O;

b) R^1 es metilo;

c) R^2 es  ;

d) X^2 es CH.

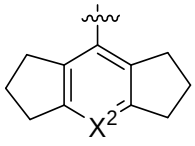
[00213] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I),

 (I)

que tiene una, dos o tres de las siguientes características:

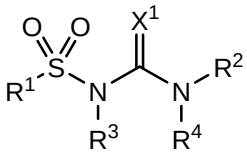
a) X es S;

b) R^1 es metilo;

c) R^2 es  ;

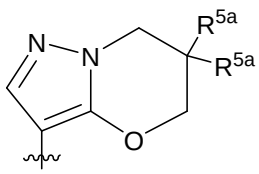
d) X^2 es CH.

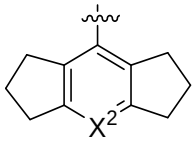
[00214] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I),

 (I)

que tiene una, dos o tres de las siguientes características:

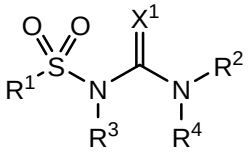
a) X es O;

b) R^1 es  ;

c) R^2 es  ;

d) X^2 es CH.

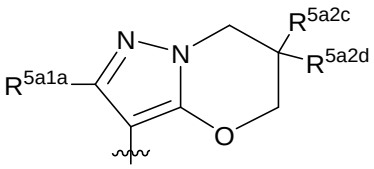
[00215] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto de las Fórmulas Ie-If,



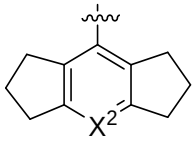
(Ie)

que tiene una, dos o tres de las siguientes características:

a) X es O;

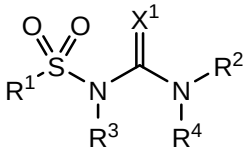
b) R^1 es  ;

c) uno de R^{5a2c} y R^{5a2d} es H y el otro es en forma independiente halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, o −NR^6R^7;

d) R^2 es  ;

e) X^2 es CH o CF.

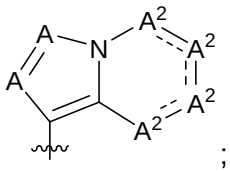
[00216] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I),

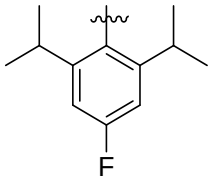


(I)

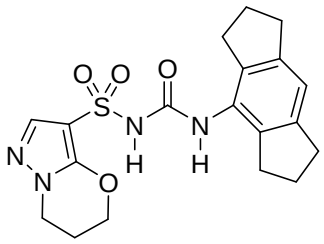
que tiene una, dos o tres de las siguientes características:

a) X es O;

b) R^1 es  ;

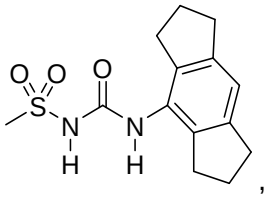
c) R^2 es  .

[00217] En algunas formas de realización, la presente invención provee

 ,

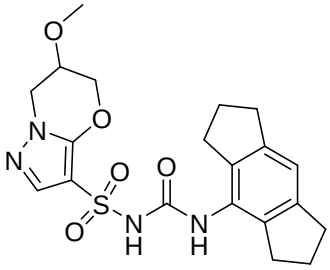
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

[00218] En algunas formas de realización, la presente invención provee

 ,

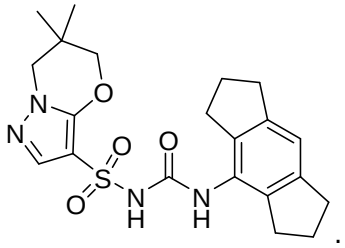
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)metansulfonamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

[00219] En algunas formas de realización, la presente invención provee

 .

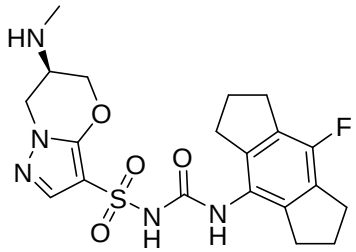
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[00220] En algunas formas de realización, la presente invención provee



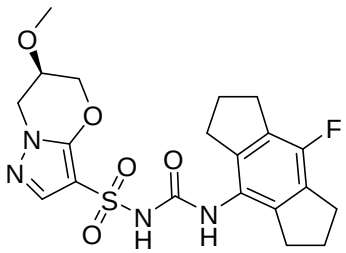
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[00221] En algunas formas de realización, la presente invención provee



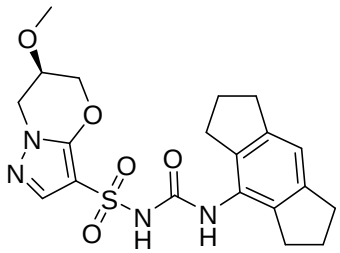
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[00222] En algunas formas de realización, la presente invención provee



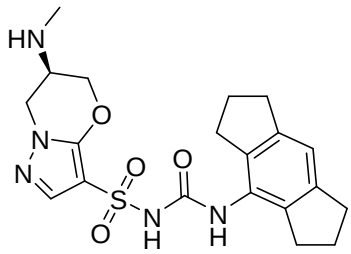
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[00223] En algunas formas de realización, la presente invención provee



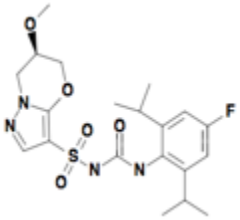
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[00224] En algunas formas de realización, la presente invención provee



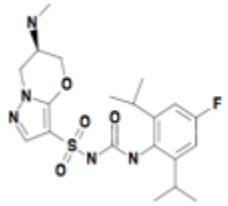
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[00225] En algunas formas de realización, la presente invención provee



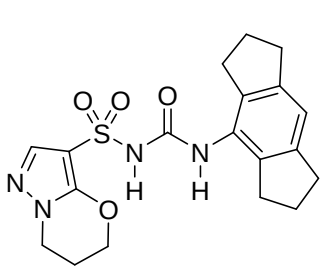
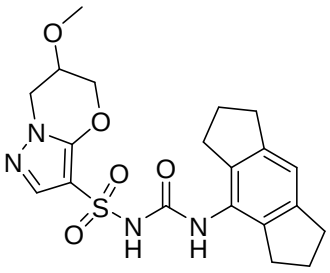
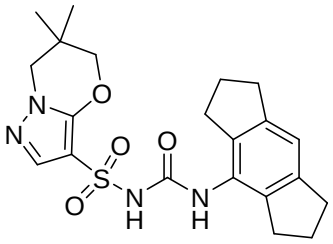
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

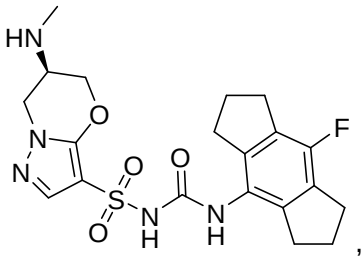
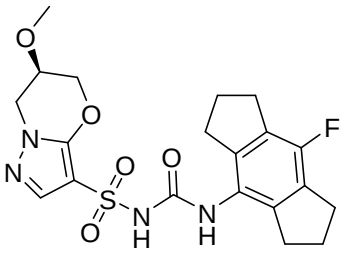
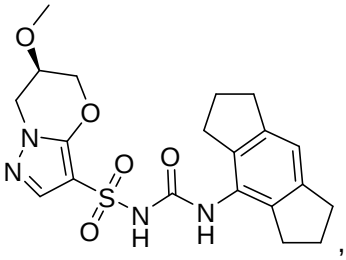
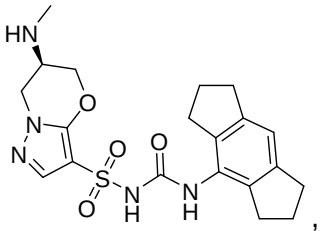
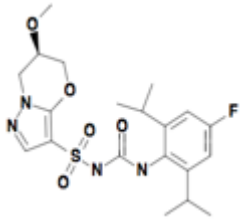
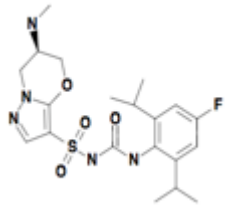
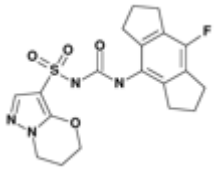
[00226] En algunas formas de realización, la presente invención provee



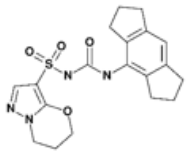
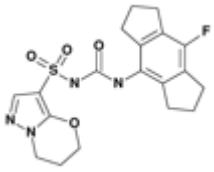
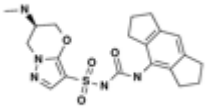
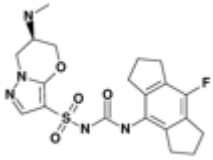
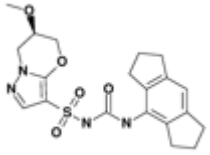
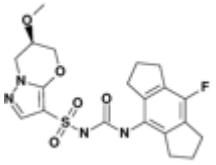
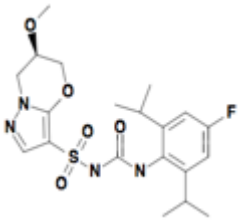
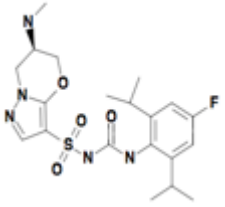
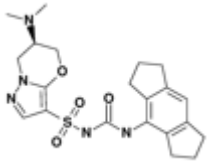
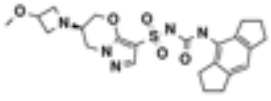
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[00227] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en:

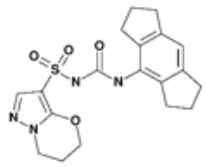
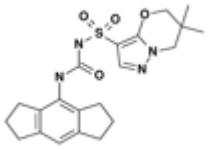
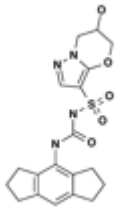
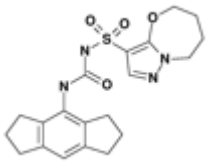
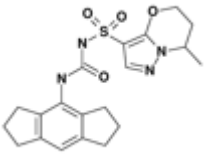
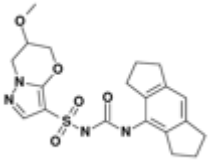
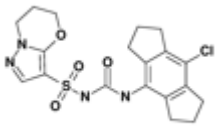
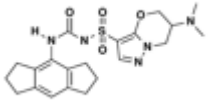
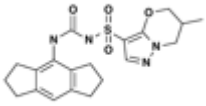
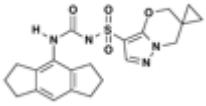
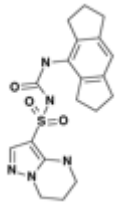
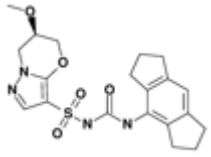
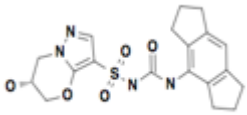
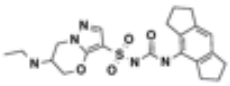
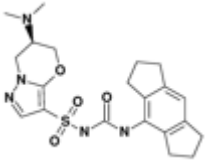
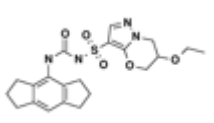
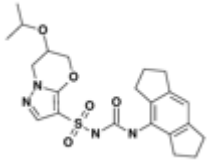
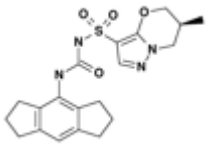
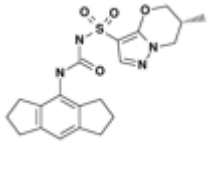
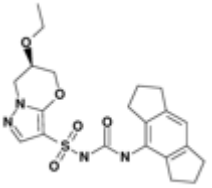
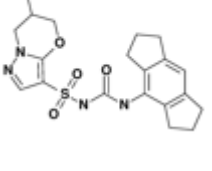
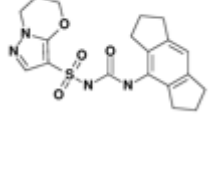
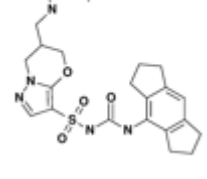
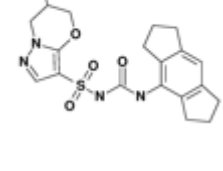
 ,  ,  ,

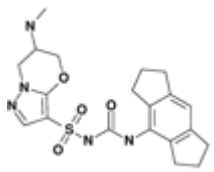
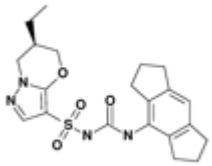
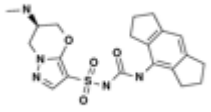
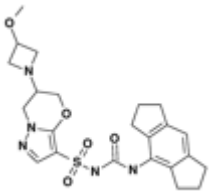
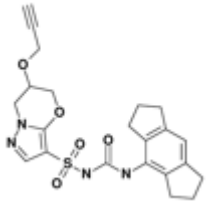
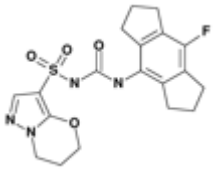
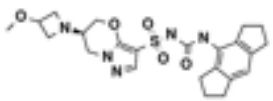
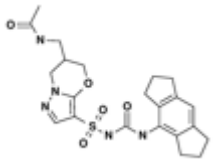
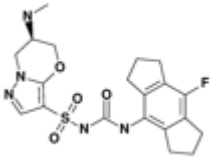
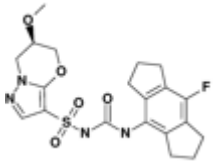
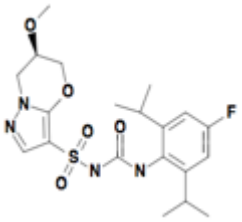

,

,

,

,

,

, y

.

[00228] En algunas formas de realización, la presente invención provee un compuesto, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en:

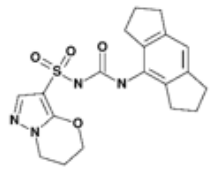
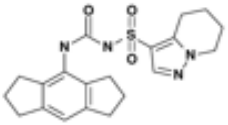
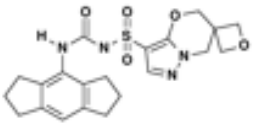
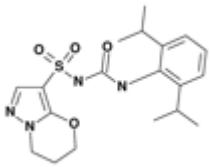
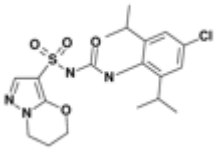
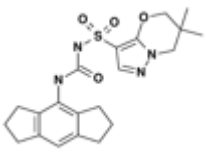
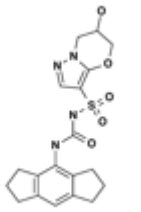
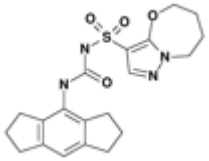
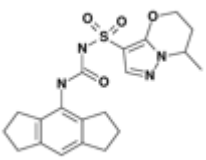
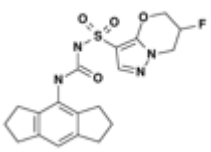
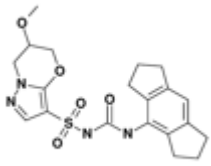
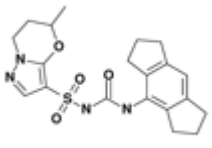
			
			
			

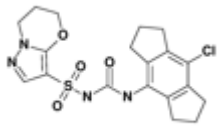
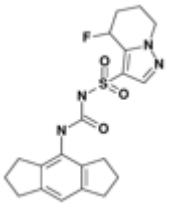
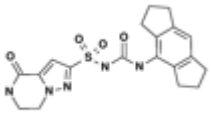
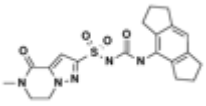
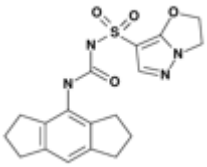
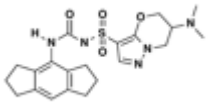
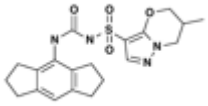
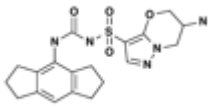
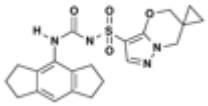
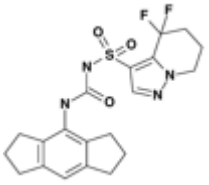
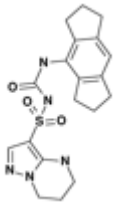
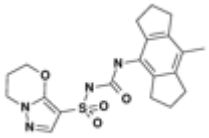
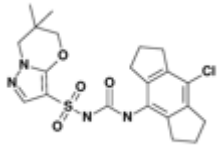
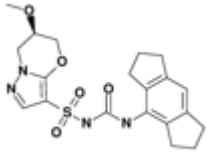
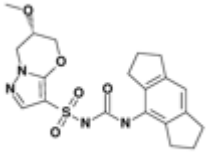
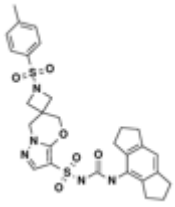
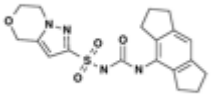
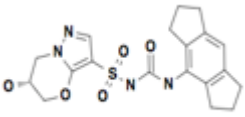
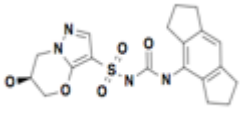
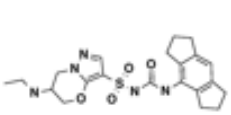
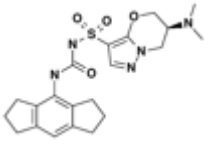
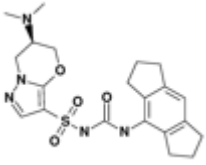
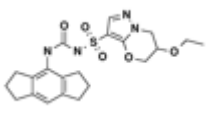
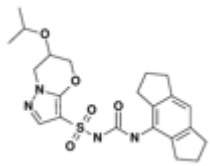
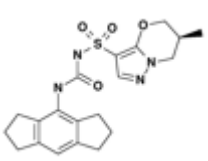
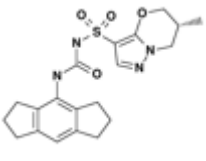
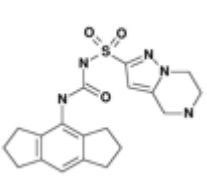
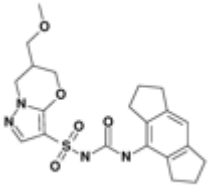
[00229] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:

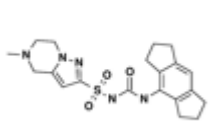
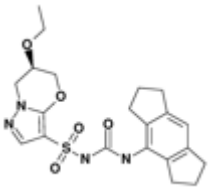
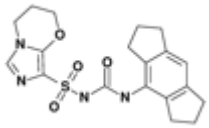
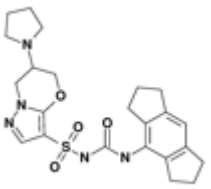
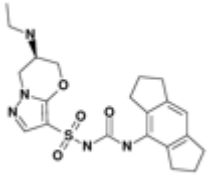
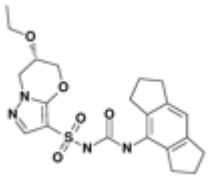
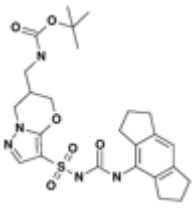
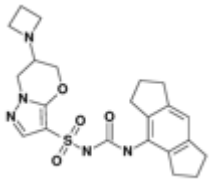
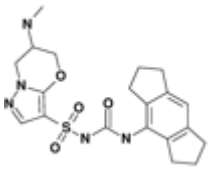
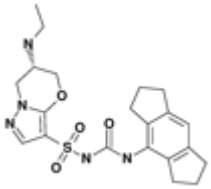
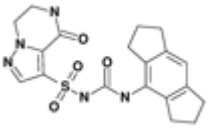
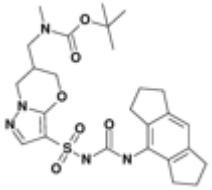
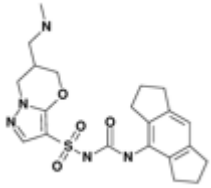
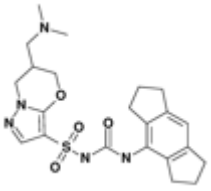
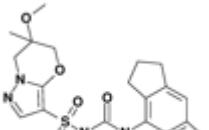
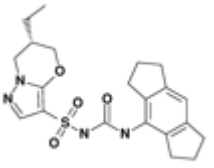
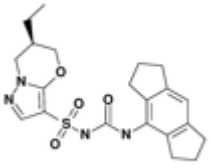
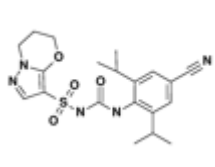
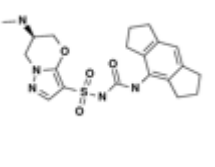
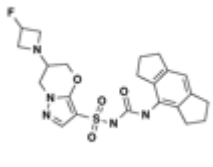
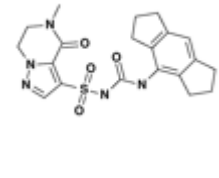
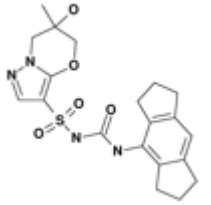
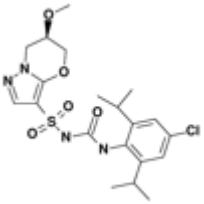
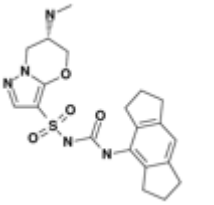
			
			
			
			
			
			

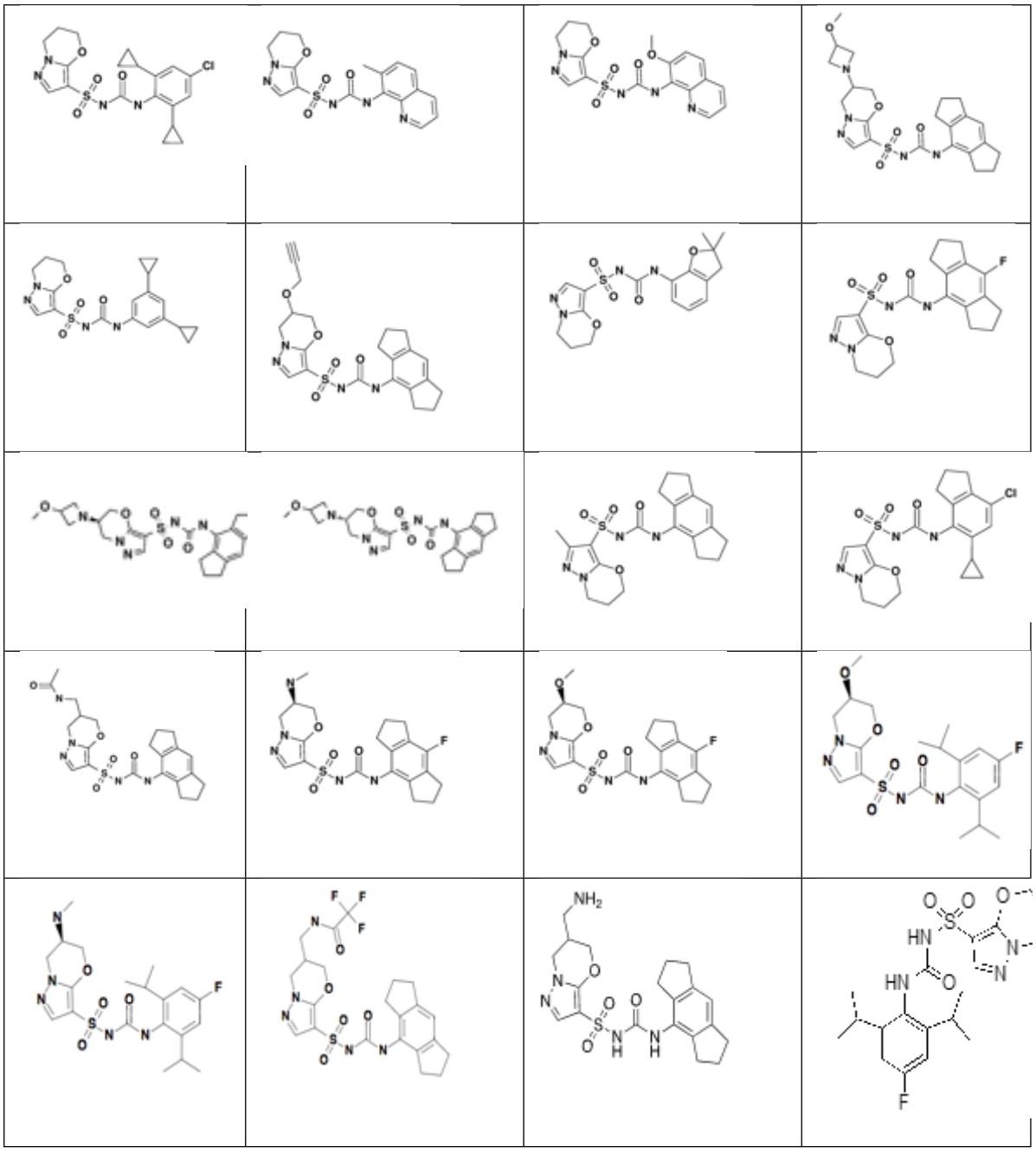
			
			
			

[00230] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:

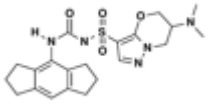
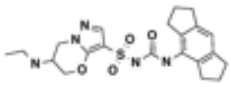
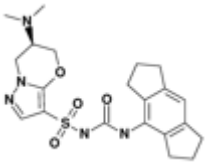
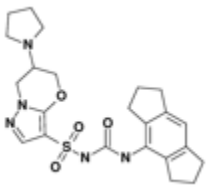
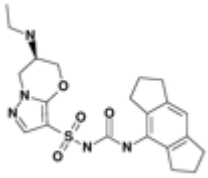
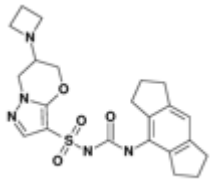
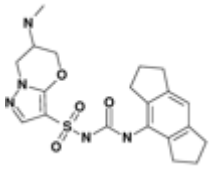
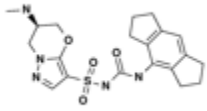
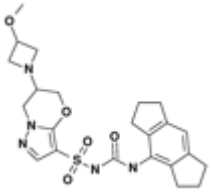
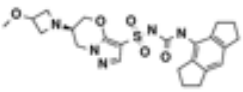
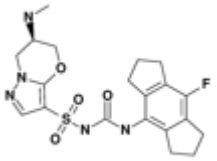
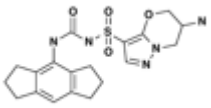
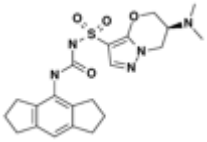
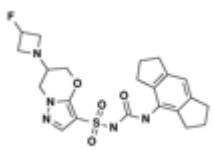
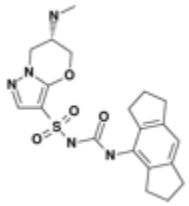
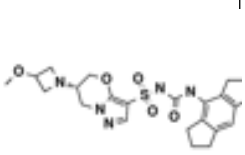
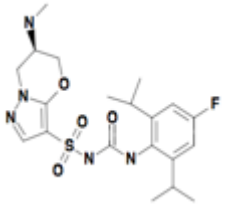
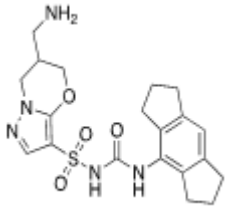
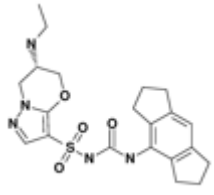
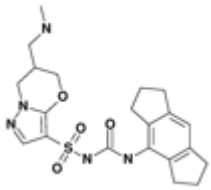
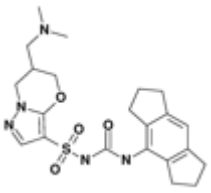
			
			
			

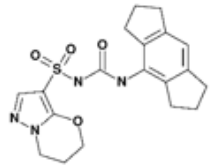
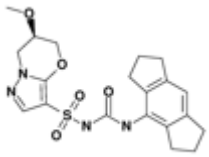
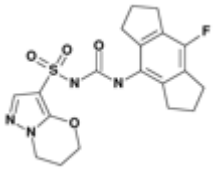
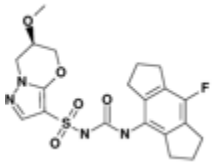
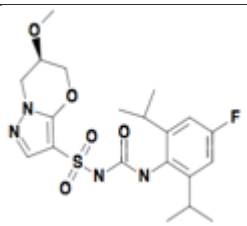
			
			
			
			
			
			



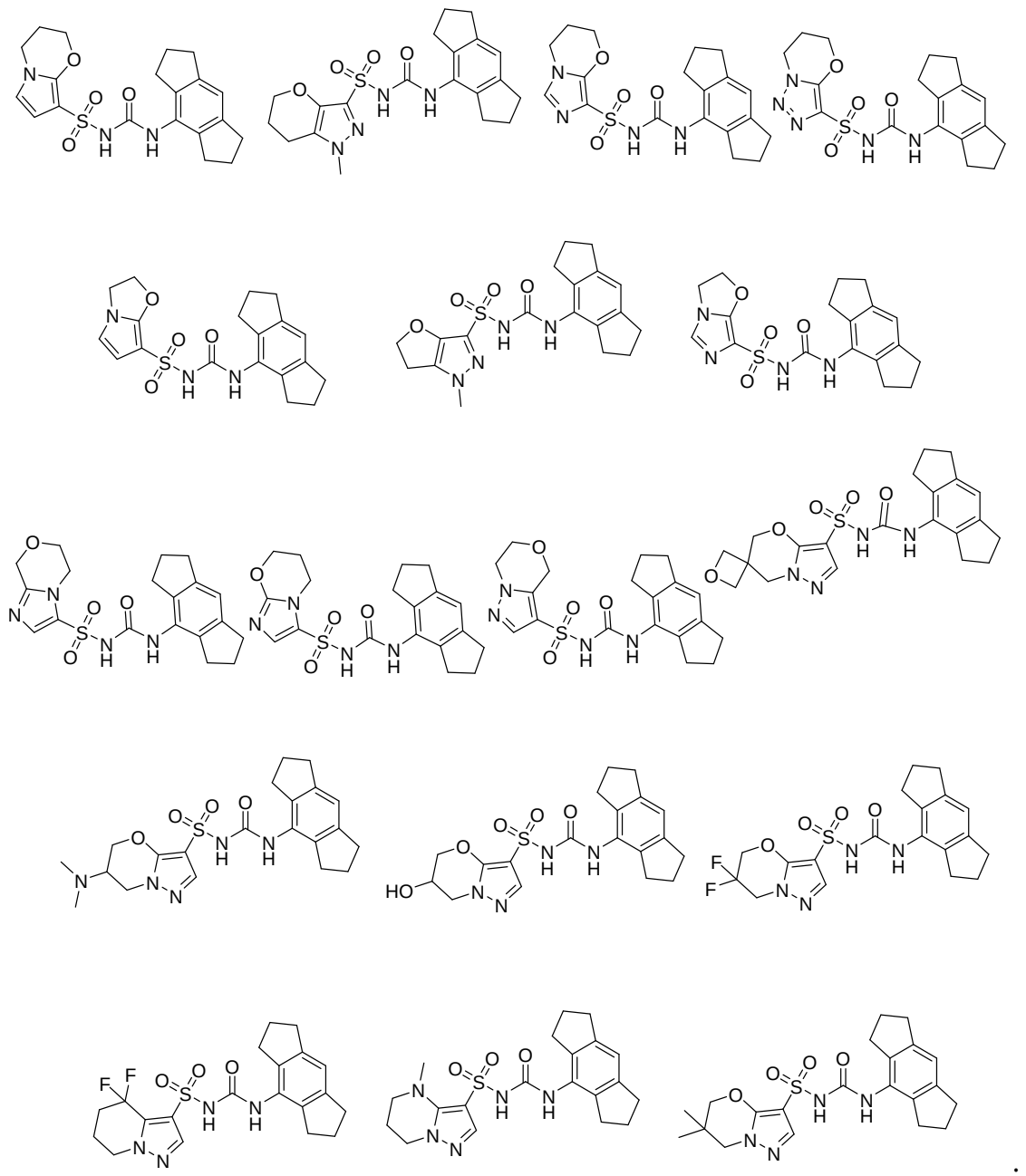
[00231] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:

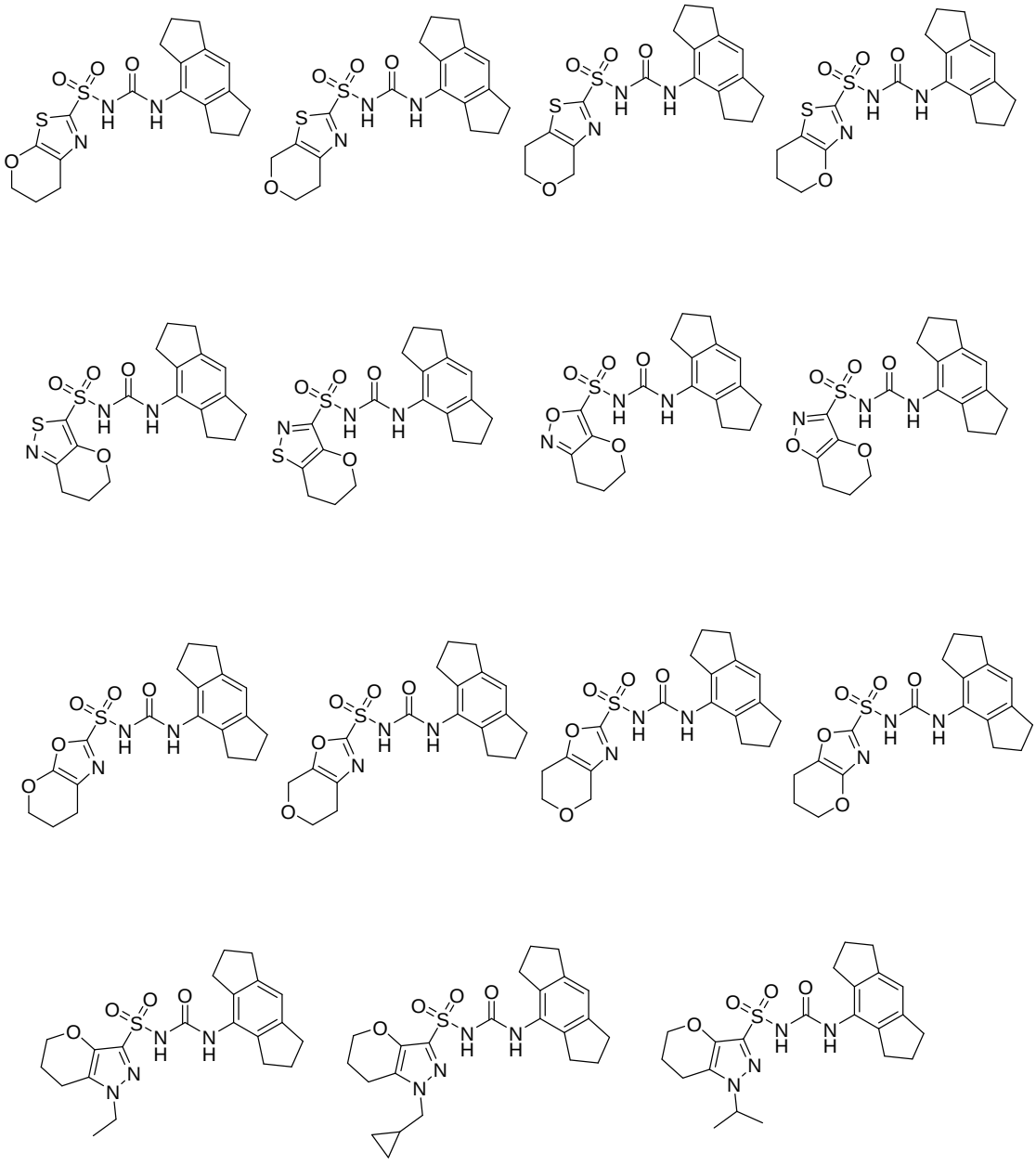
[00232] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:

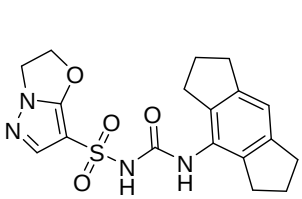
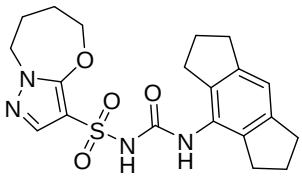
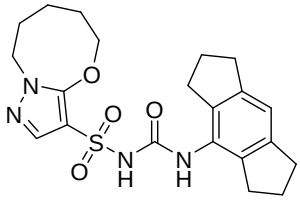
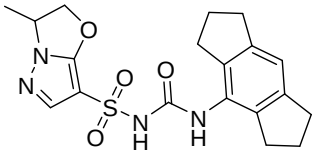
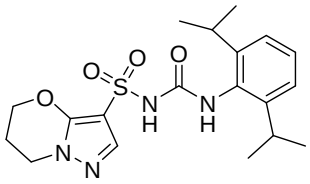
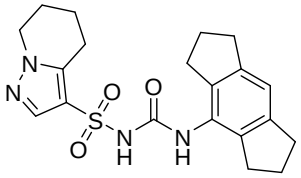
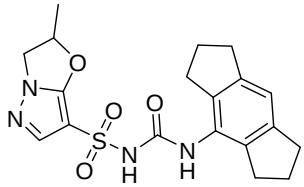
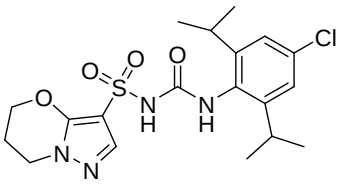
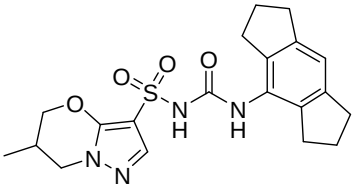
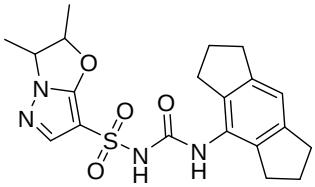
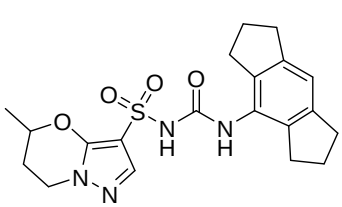
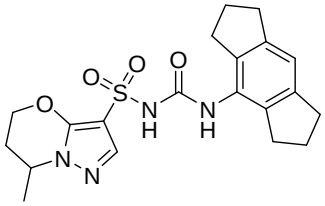
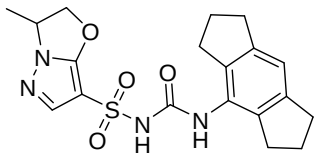
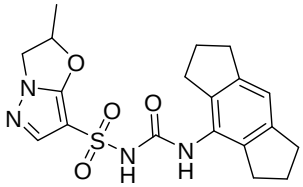
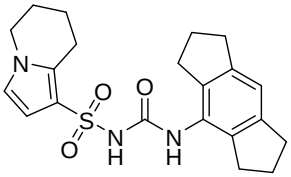
[00233] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:



[00234] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:

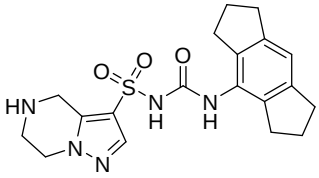
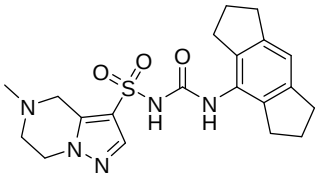
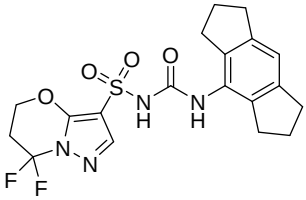
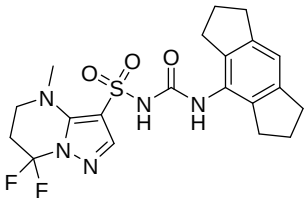
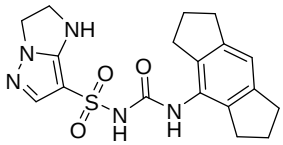
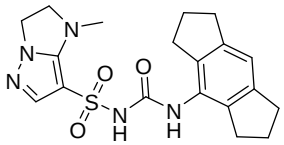
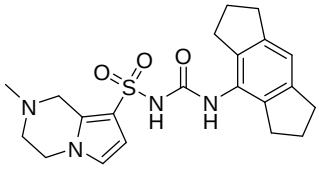
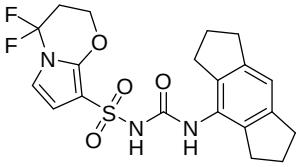
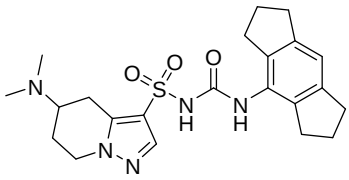
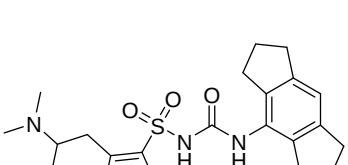


[00235] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

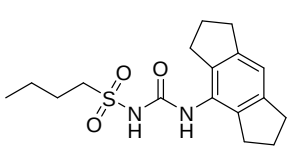
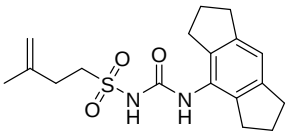
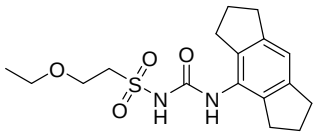
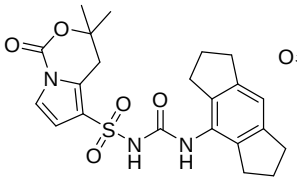
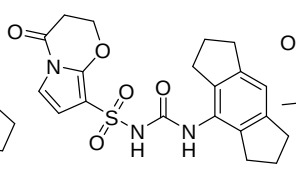
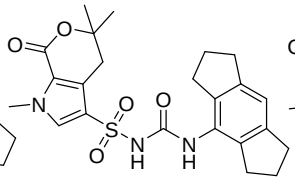
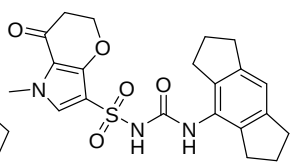
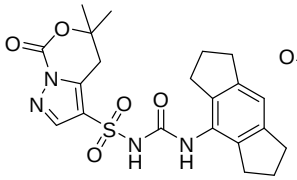
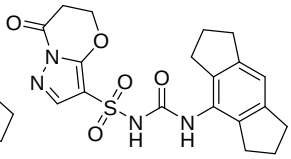
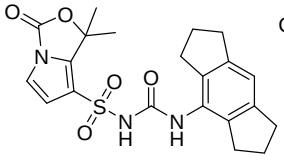
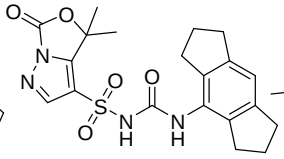
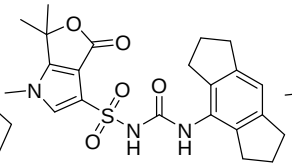
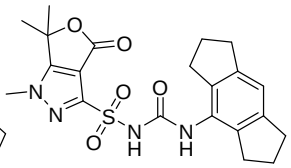
.

[00236] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

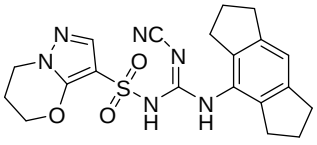
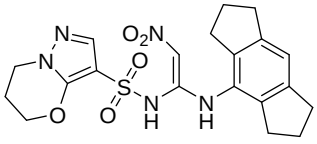
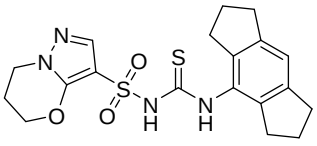
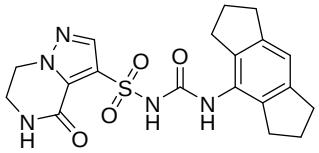
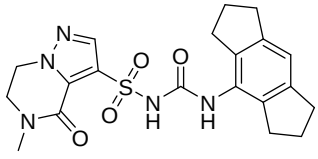
.

[00237] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:

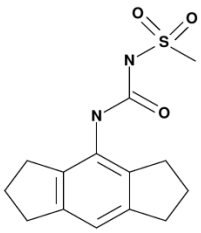
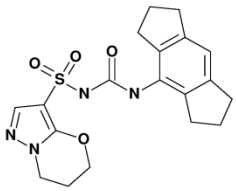
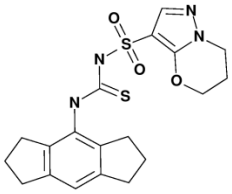
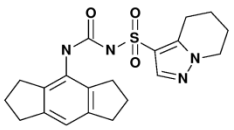
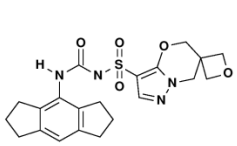
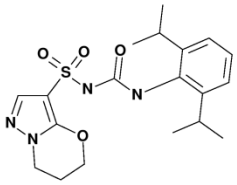
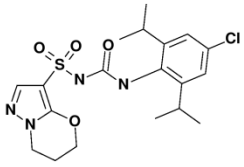
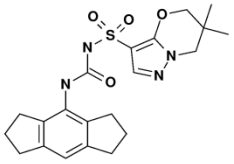
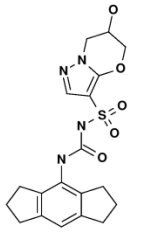
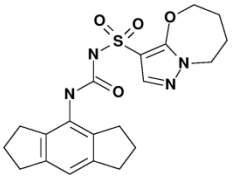
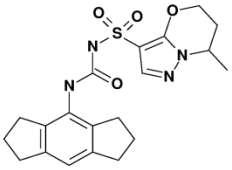
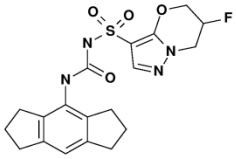
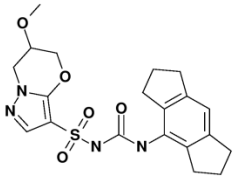
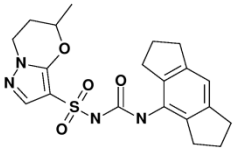
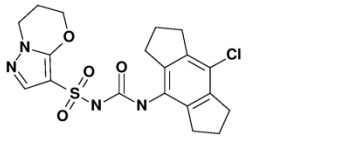
.

[00238] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:

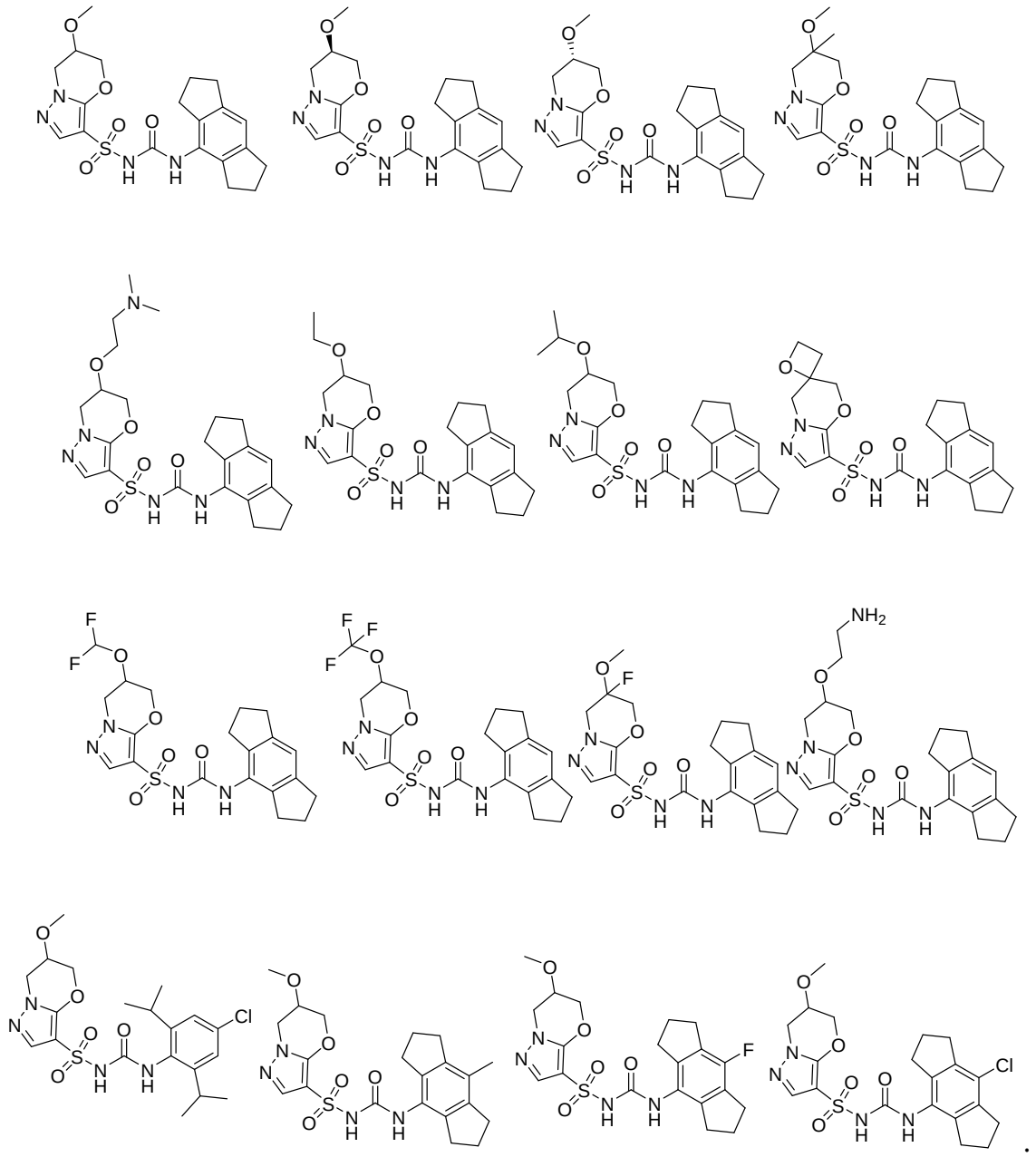






.

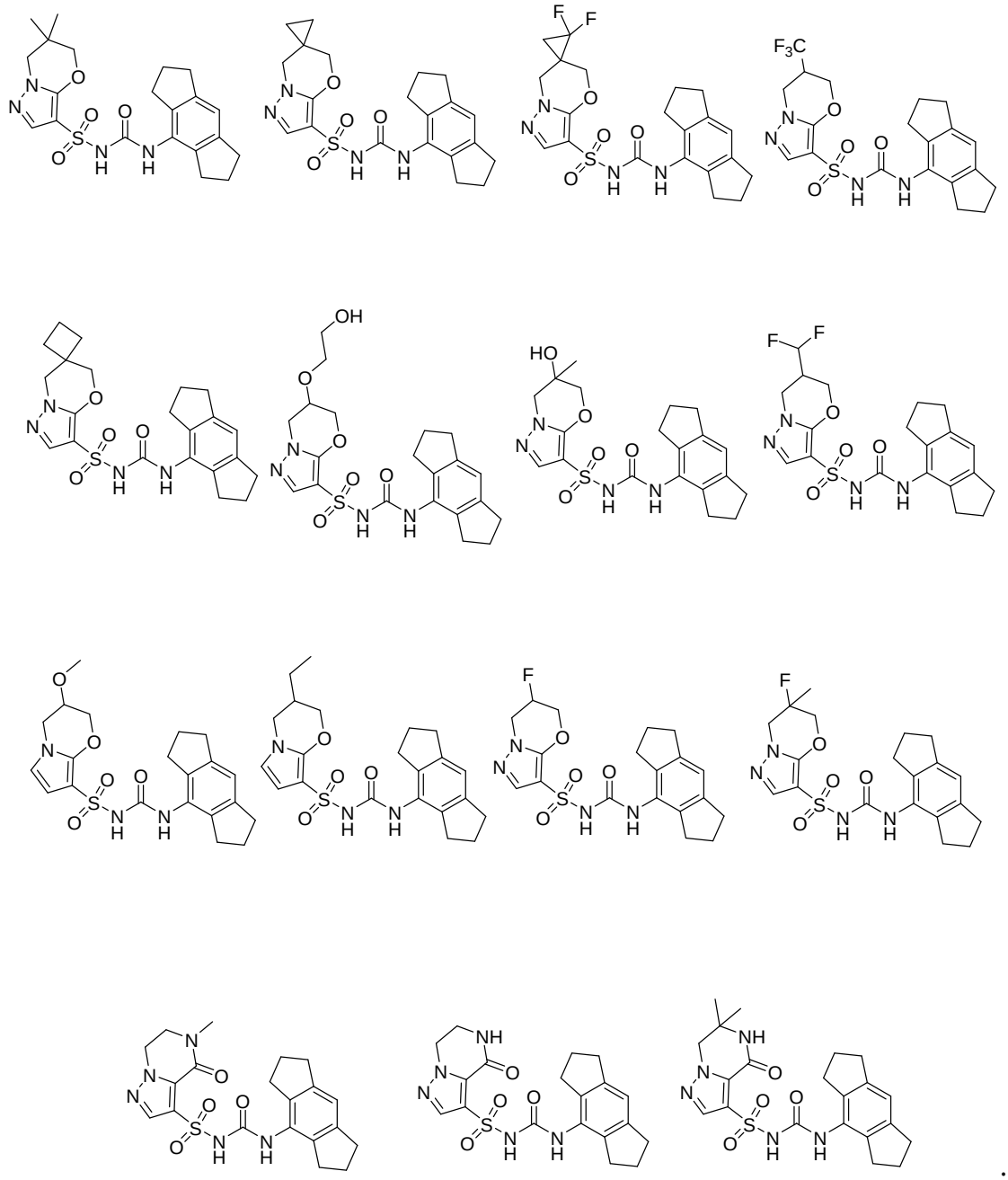
[00239] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

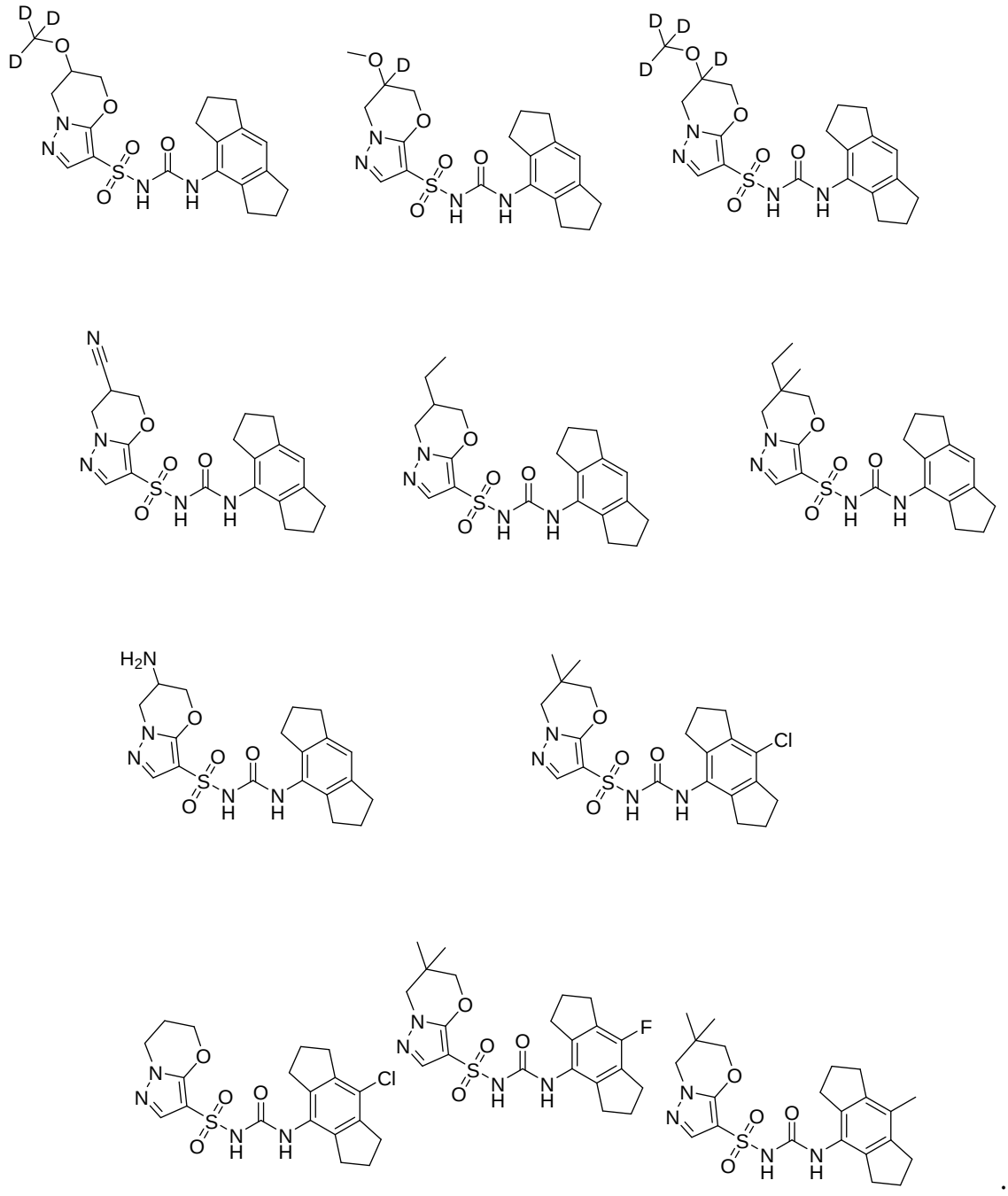
[00240] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:



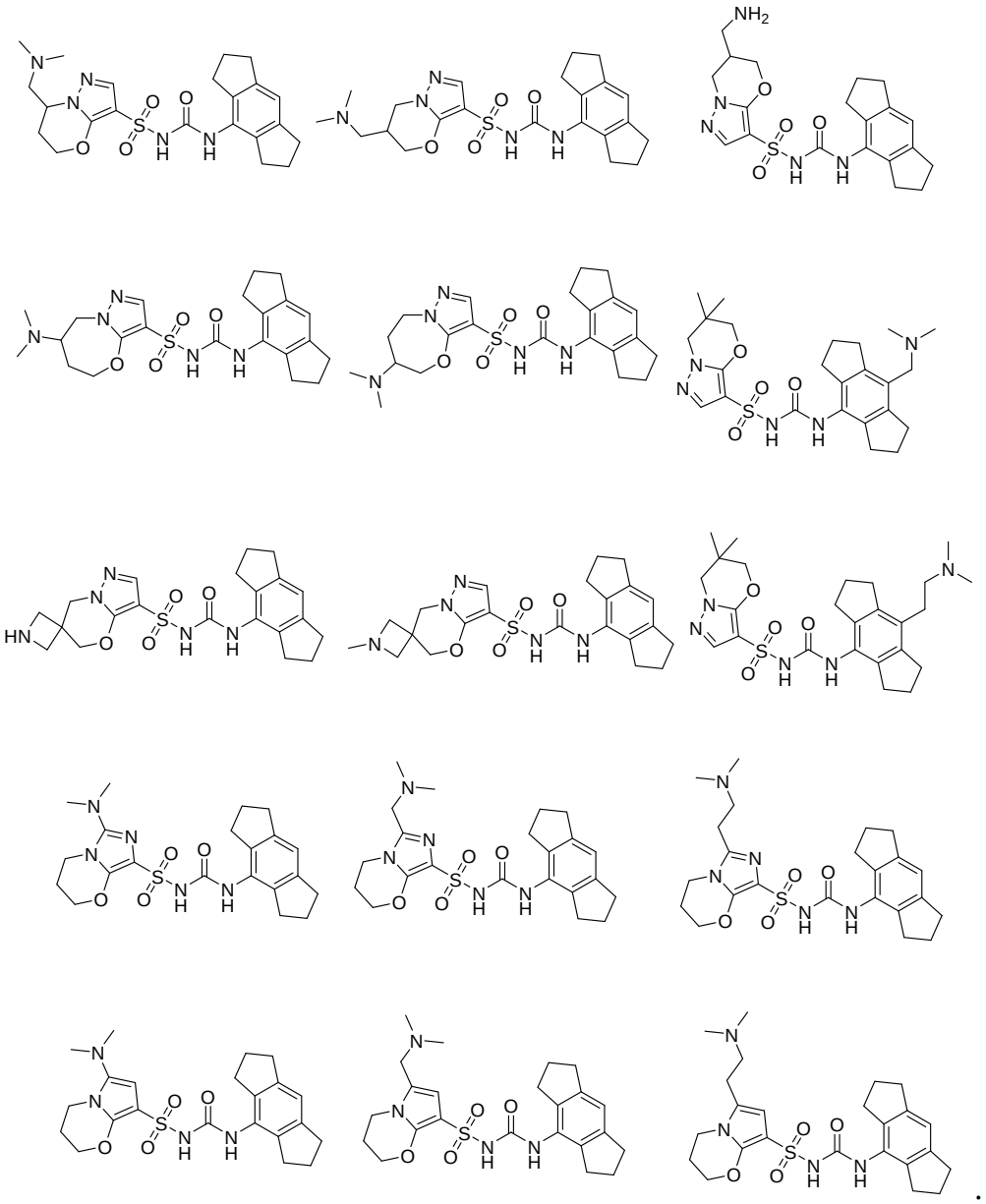
[00241] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:



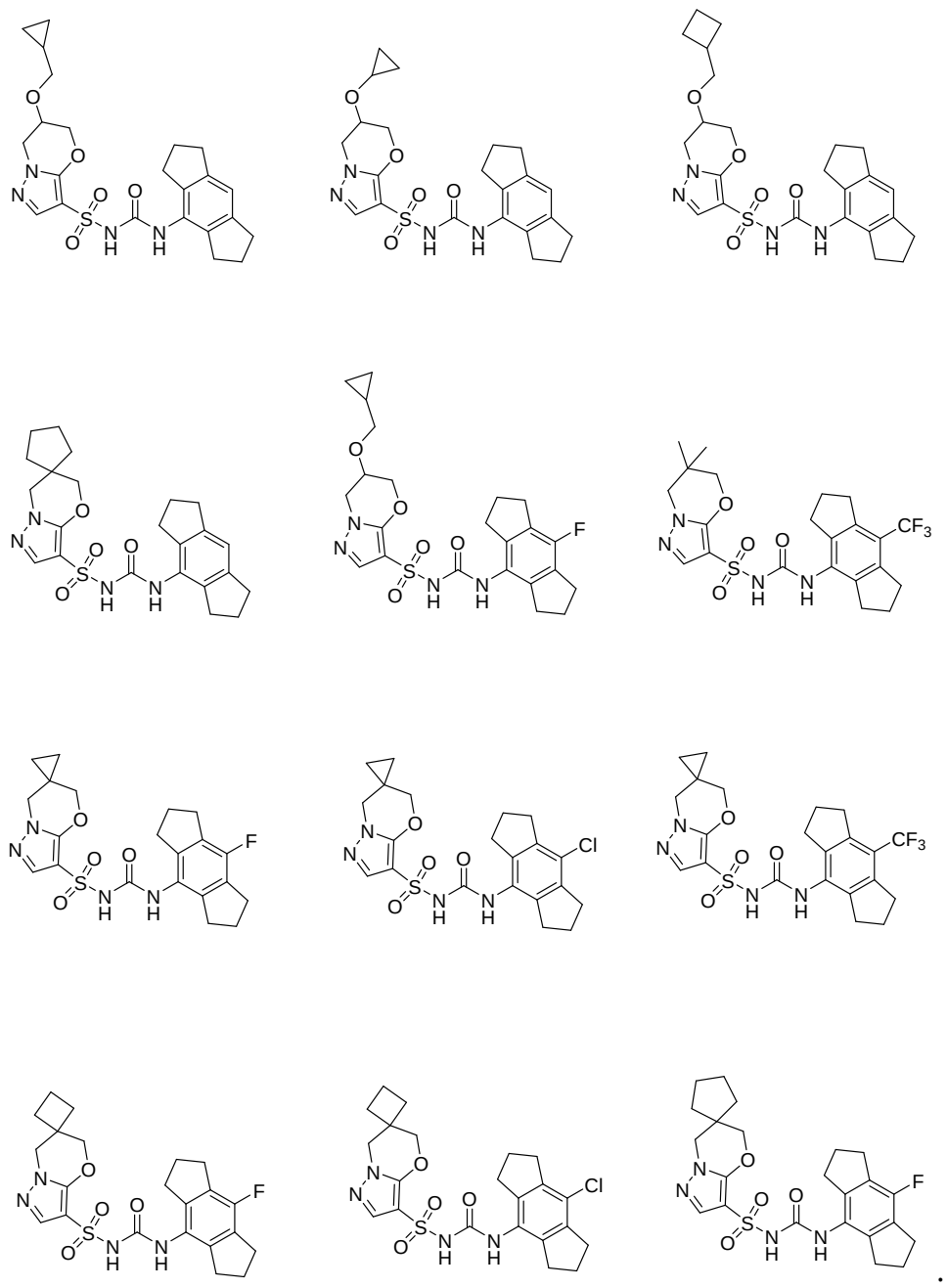
[00242] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos



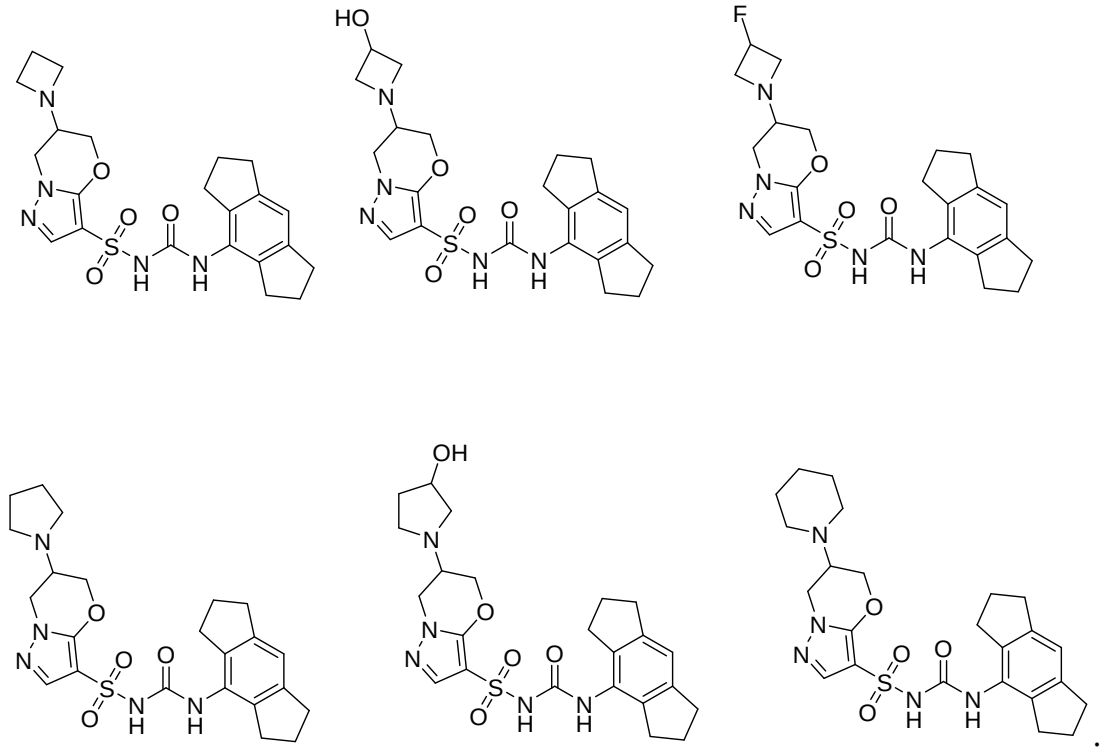
[00243] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:



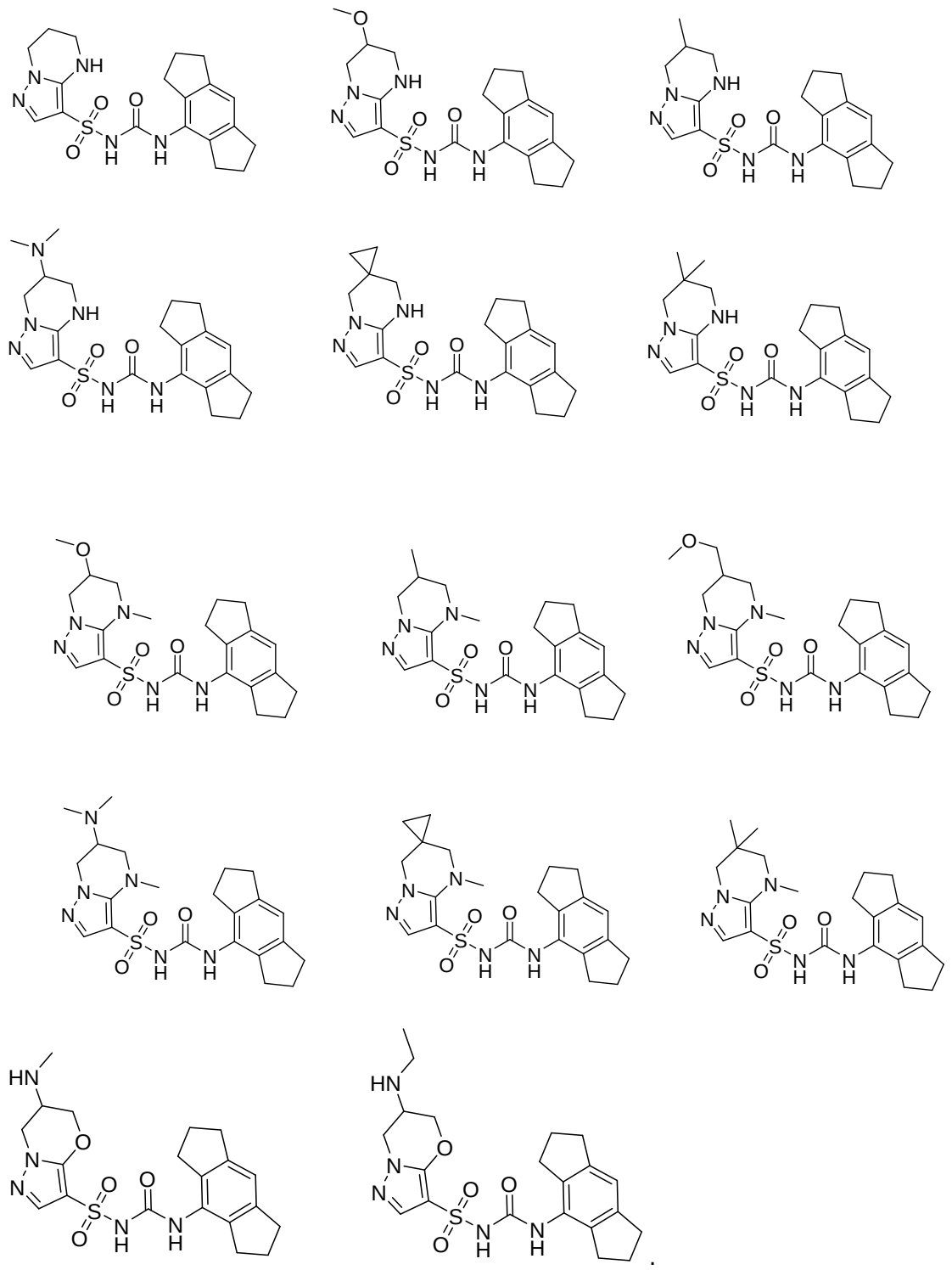
[00244] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:



[00245] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:



[00246] En algunas formas de realización, la presente invención provee los siguientes compuestos, y sales, fármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:



[00247] A menos que se indique de otra manera, las estructuras que se representan en la presente también incluyen a los compuestos que difieren solo por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por ^{13}C o ^{14}C, o el

reemplazo de un átomo de nitrógeno por ^{15}N, o el reemplazo de un átomo de oxígeno por ^{17}O o ^{18}O están dentro del alcance de la presente descripción. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles como herramientas para investigación o diagnóstico.

Métodos de Tratamiento

[00248] Los compuestos divulgados (por ejemplo, los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, y Ih), y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como farmacéuticos, como se indica en la presente.

[00249] La presente descripción provee un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o condición que incluye el paso de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción, y sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros del mismo farmacéuticamente aceptables para de esa manera tratar o prevenir la enfermedad, el trastorno o la condición en un sujeto que lo requiere.

[00250] La presente descripción provee un compuesto de la presente descripción, y sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica de la presente descripción para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o condición en un sujeto que lo requiere.

[00251] La presente descripción provee el uso de un compuesto de la presente descripción, y sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o condición en un sujeto que lo requiere.

[00252] La presente descripción provee el uso de un compuesto de la presente descripción, y sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, y tautómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o condición.

[00253] En determinadas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es uno que es sensible a la inhibición de la activación de un inflamasoma. En una forma de realización particular, la enfermedad, el trastorno o la condición es una que es sensible a la inhibición de la activación del inflamasoma NLRP3.

[00254] De acuerdo a esta forma de realización, el compuesto de la presente descripción, o sal, solvato o profármaco farmacéuticamente eficaz del mismo es un inhibidor específico de NLRP3.

[00255] En una forma de realización adicional, la enfermedad, el trastorno o la condición es sensible a la modulación de una o más de IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, IL-33, y células Th17. En determinadas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es sensible a la modulación de una o más de IL-1β e IL-18.

[00256] En una forma de realización, la modulación es la inhibición de una o más de IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, e IL-33. En una forma de realización, la modulación es la inhibición de una o más de IL-1β e IL-18.

[00257] En una forma de realización, la modulación de las células Th17 es mediante la inhibición de la producción y/o secreción de IL-17.

[00258] En formas de realización generales, la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema inmunológico, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el tracto gastrointestinal, el sistema renal, el sistema respiratorio, el sistema nervioso central, es un cáncer u otra malignidad y/o está causada o asociada con un patógeno.

[00259] Ha de apreciarse que estas formas de realización generales definidas de acuerdo a categorías amplias de enfermedades, trastornos y condiciones no son mutuamente exclusivas. En este respecto cualquier enfermedad, trastorno o condición particular se puede categorizar de acuerdo a más de una de las formas de realización generales anteriores. Un ejemplo no limitante es la diabetes de tipo I que es una enfermedad autoinmune y una enfermedad del sistema endocrino.

[00260] En una forma de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es del sistema inmunológico. En formas de realización particulares, la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición de origen inflamatorio o una enfermedad, trastorno o condición de origen autoinmunológico.

[00261] En una forma de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es del hígado.

[00262] En una forma de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es de los pulmones.

[00263] En una forma de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es de la piel.

[00264] En una forma de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es del sistema cardiovascular.

[00265] En una forma de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es un cáncer, tumor u otra malignidad. Como se usa en la presente, los cánceres, tumores y malignidades, se denominan como enfermedades, trastornos o condiciones, o como células o tejidos asociados con las enfermedades, trastornos o condiciones, caracterizados por proliferación, diferenciación y/o migración celular aberrante o anormal con frecuencia acompañados por un fenotipo molecular aberrante o anormal que incluye una o más mutaciones genéticas u otros cambios asociados con la oncogénesis, la expresión de marcadores tumorales, pérdida de expresión o actividad de supresores de tumores y/o expresión aberrante o anormal de marcadores de superficie celular. En formas de realización generales, los cánceres, tumores y malignidades pueden incluir sarcomas, linfomas, leucemias, tumores sólidos, blastomas, gliomas, carcinomas, melanomas y cánceres metastásicos, aunque sin limitarse a los mismos. Un listado más integral de los cánceres, tumores y malignidades se puede hallar en el sitio web de National Cancer Institutes http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphalist, que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

[00266] En una forma de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es del sistema renal.

[00267] En una forma de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es del tracto gastrointestinal.

[00268] En una forma de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es del sistema respiratorio.

[00269] En una forma de realización adicional, la enfermedad, el trastorno o la condición es del sistema endócrino.

[00270] En una forma de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición es del sistema nervioso central (SNC).

[00271] En una forma de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición está causado, o está asociado con un patógeno. 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 limitarse a los anteriores.

[00272] Los ejemplos no limitantes de virus incluyen al virus influenza, cytomegalovirus, Epstein Barr Virus, virus de inmunodeficiencia humana (HIV), alfavirus tales como los virus Chikungunya y Ross River, flavivirus tales como el virus del Dengue, el virus del Zika y papillomavirus, aunque sin limitarse a los anteriores.

[00273] Los ejemplos no limitantes de bacterias patógenas incluyen a Staphylococcus aureus, Helicobacter pylori, Bacillus anthracis, Bordatella pertussis, Corynebacterium diptheriae, Clostridium tetani, Clostridium botulinum, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes, Hemophilus influenzae, Pasteureiia multicida, 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 sin limitarse a los anteriores.

[00274] Los ejemplos no limitantes de protistas incluyen a Plasmodium, Babesia, Giardia, Entamoeba, Leishmania y Trypanosomes, aunque sin limitarse a los anteriores.

[00275] Los ejemplos no limitantes de gusanos incluyen helmintos incluyendo a esquistosomas, gusanos redondos, tenias y trematodos, aunque sin limitarse a los anteriores.

[00276] Los ejemplos no limitantes de hongos incluyen a especies de Candida y Aspergillus, aunque sin limitarse a los anteriores.

[00277] En formas de realización particulares, la enfermedad, el trastorno o la condición se selecciona del grupo que consiste en inflamación constitutiva que incluye los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS): síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS) y enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID); incluyendo a enfermedades autoinflamatorias: fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), deficiencia de mevalonato quinasa (MKD), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica (H IDS), deficiencia del antagonista del receptor de interleuquina 1 (DIRA), síndrome de Majeed, artritis piogénica, pioderma gangrenoso y acné (PAPA), haploinsuficiencia de A20 (HA20), artritis granulomatosa pediátrica (PGA), deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunológica asociados a PLCG2 (PLAID), autoinflamación asociada con PLCG2, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunológica (APLAID), anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de células B, fiebres periódicas, y retraso del desarrollo (SIFD); síndrome de Sweet, osteomielitis no bacteriana crónica (CNO), osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO) y sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, síndrome de osteitis (SAPHO); enfermedades autoinmunológicas que incluyen esclerosis múltiple (MS), diabetes de tipo I, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Behcet, síndrome

de Sjogren y síndrome de Schnitzler; enfermedades respiratorias incluyendo fibrosis pulmonar idiopática (IPF), trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma resistente a esteroides, asbestosis, silicosis y fibrosis quística; enfermedades del sistema nervioso central incluyendo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de neuronas motoras, enfermedad de Huntington, malaria cerebral y daño cerebral por meningitis neumocóccica; enfermedades metabólicas incluyendo diabetes de tipo II, aterosclerosis, obesidad, gota, seudogota; enfermedades oculares incluyendo aquellas del epitelio ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), infección de la córnea, uveítis y sequedad ocular; enfermedad renal incluyendo enfermedad renal crónica, nefropatía por oxalato y nefropatía diabética; enfermedad hepática incluyendo esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad hepática alcohólica; reacciones inflamatorias en la piel incluyendo hipersensibilidad por contacto y quemadura solar; reacciones inflamatorias en las articulaciones incluyendo osteoartritis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de inicio en el adulto, policondritis con recaída; infecciones virales incluyendo virus alfa (Chikungunya, Ross River) y flavivirus (Dengue y Zika Virus), gripe, HIV; hidradenitis supurativa (HS) y otras enfermedades de la piel que producen quistes; cánceres incluyendo metástasis de cáncer de pulmón, cánceres pancreáticos, cánceres gástricos, síndrome mielodisplásico, leucemia; polimiositis; ataque cerebral; infarto de miocardio; enfermedad de injerto contra huésped; hipertensión; colitis; infección por helmintos; infección bacteriana; aneurisma de aorta abdominal; curado de heridas; depresión, estrés psicológico; pericarditis incluyendo síndrome de Dressler, daño por isquemia y reperfusión y cualquier enfermedad en donde se ha determinado que un individuo porta una mutación no silenciosa de línea germinal o somática en NLRP3.

[00278] En un ejemplo no limitante de aquellas descritas, la enfermedad, el trastorno o la condición que se está tratando es la NASH. La activación del inflamasoma NLRP3 es central para el reclutamiento inflamatorio en la NASH, y la inhibición de NLRP3 puede prevenir y revertir la fibrosis hepática. Los compuestos de la presente descripción, mediante la interrupción de a función de los inflamasomas NLRP3 en el tejido hepático, pueden causar reducciones histológicas de la inflamación hepática, menor reclutamiento de macrófagos y neutrófilos, y supresión de la activación de NF-κB. La inhibición de la NLRP3 puede reducir la expresión hepática de la pro-IL-1β y normalizar los niveles hepáticos y circulantes de IL-1β, IL-6 y MCP-1 ayudando de esa manera al tratamiento de la enfermedad.

[00279] En un ejemplo no limitante adicional de aquellas descritas, la enfermedad, el trastorno o la condición que se está tratando es asma severo resistente a esteroides (SSR). Las infecciones respiratorias inducen un eje se señalización inflamasoma NLRP3/caspasa-l/IL-Iβ en los pulmones, lo que promueve el

asma SSR. El inflamasoma NLRP3 recluta, y activa, a la pro-caspasa-1 para inducir respuestas IL-1β. Las respuestas de la IL- β inducida por inflamasoma NLRP3 por lo tanto son importantes en el control de las infecciones, sin embargo, una activación excesiva resulta en una inflamación aberrante y esta se ha asociado con la patogénesis del asma SSR y la EPOC. La administración de los compuestos de la presente descripción contra procesos patológicos específicos es terapéuticamente más atractiva que la inhibición no específica de las respuestas inflamatorias con esteroides o IL-1β. El direccionamiento contra el eje de señalización inflamasoma NLRP3/caspasa-1/IL-1β con los compuestos de la presente descripción por lo tanto puede ser útil en el tratamiento de asma SSR y otras condiciones inflamatorias resistentes a esteroides.

[00280] En un ejemplo no limitante adicional de aquellas descritas, la enfermedad, el trastorno o la condición que se está tratando es la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson es el trastorno del movimiento neurodegenerativo más común y se caracteriza por una pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas, acompañada por la acumulación de α-sinucleína mal plegada (Syn) en cuerpos de Lewy, los cuales son marcadores patológicos de la enfermedad. La neuroinflamación crónica de la microglia es evidente tempranamente durante la enfermedad, y se ha propuesto que es inductora de la patología.

[00281] En la progresión de la enfermedad de Parkinson se postula un rol central para la NLRP3 de la microglia. El inflamasoma NLRP3 es activado por las fibrillas de Syn a través de un mecanismo dependiente de Syk quinasa, y también ocurre en ausencia de patología por Syn en las etapas tempranas de la degeneración dopaminérgica, e induce la pérdida neuronal. Los compuestos de la presente descripción pueden bloquear la activación del inflamasoma NLRP3 mediante las fibrillas de Syn o la disfunción mitocondrial y de esa forma confieren una neuroprotección eficaz del sistema dopaminérgico nigroestriatal y ayudan al tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

[00282] En determinadas formas de realización, el método trata o previene una enfermedad o trastorno, incluyendo, a título enunciativo no taxativo, una infección bacteriana, una infección viral, una infección fúngica, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad celíaca, colitis, hiperplasia intestinal, cáncer, síndrome metabólico, obesidad, artritis reumatoide, enfermedad hepática, fibrosis hepática, esteatosis hepática, enfermedad de hígado graso, enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[00283] En determinadas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la condición se selecciona del grupo que consiste en NASH (esteatohepatitis no alcohólica); CAPS (Síndromes Periódicos Asociados

a Criopirina); IPF (fibrosis pulmonar idiopática); MI (R/I) (infarto de miocardio e daño por reperfusión); gota; I/O (inmuno-oncología); asma; IBD (enfermedad inflamatoria de los intestinos); fibrosis renal; enfermedad de Still de inicio en edad adulta; artritis idiopática juvenil sistémica; síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS); fiebre mediterránea familiar resistente a colchicina (FMF); síndrome de hiper IgD (HIDS)/Deficiencia de mevalonato quinasa (MKD); daño traumático de cerebro; enfermedad de Parkinson; acné inflamatorio moderado a severo; uveítis no infecciosa no anterior aguda (NIU); AD (enfermedad de Alzheimer); EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica); Sepsis; MS (esclerosis múltiple); enfermedad de Behcet; RA (artritis reumatoide); osteoartritis erosiva; T1D (diabetes de tipo I); T2D (diabetes de tipo 2); Obesidad; osteoporosis; fibrosis quística; enfermedad hepática alcohólica; envejecimiento; HCC (carcinoma hepatocelular); depresión; endometriosis; pyoderma gangrenosum (“PG”), enfermedad de la piel ulcerativa rara; nefritis por lupus; epilepsia; ataque cerebral isquémico; sordera; enfermedad de células falciformes; SLE (lupus eritematoso sistémico); y daño a la médula espinal.

[00284] Para los usos terapéuticos que se mencionaron anteriormente, la dosificación administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de la presente descripción, si se inhala, puede estar en el rango entre aproximadamente 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal (μg/kg) y aproximadamente 100 microgramos por kilogramo de peso corporal (μg/kg). Como alternativa, si el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosificación diaria del compuesto de la presente descripción puede estar en el rango entre aproximadamente 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal (μg/kg) y aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Composiciones farmacéuticas

[00285] Los compuestos divulgados (por ejemplo, los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, y Ih), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar como tales, pero en general se administrarán en la forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal divulgada (por ejemplo, los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, y Ih y las sales de los mismos) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Forms Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988, que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

[00286] Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 99 % en peso (por ciento en peso), más particularmente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 80 % en peso, aún más particularmente entre aproximadamente 0,10 y aproximadamente 70 % en peso, y aún más particularmente entre aproximadamente 0,10 y aproximadamente 50 % en peso, de ingrediente activo, en donde todos los porcentajes en peso se basan en la composición total.

[00287] La presente descripción también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado (por ejemplo, el compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, y Ih), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió previamente en la presente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[00288] La presente descripción además provee un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la presente descripción que comprende mezclar un compuesto divulgado (por ejemplo, el compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, y Ih), o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió previamente en la presente con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[00289] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica (por ejemplo a la piel o al pulmón y/o vías aéreas) en la forma, por ejemplo, de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones en polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler®; o por vía sistémica, por ejemplo por administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o granules; o por administración parenteral en la forma de una solución, suspensión o emulsión estéril para inyección (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión); o por administración rectal en la forma de supositorios.

[00290] Las formulaciones en polvo seco y los aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la presente descripción (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar por inhalación oral o nasal. Para su inhalación, el compuesto deseablemente se divide en forma fina. El compuesto dividido en forma fina preferiblemente tiene un diámetro medio másico de menos de 10 micrómetros (μm), y se puede suspender en una mezcla propelente con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso C_8-C_{20} o sal del mismo, (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un tensioactivo prefluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

[00291] Los compuestos de la presente descripción también se pueden administrar por medio de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de dosis individuales o múltiples, y puede ser un inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

[00292] Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido de la presente descripción con una sustancia vehículo, por ejemplo, un mono, di o polisacárido, un alcohol de azúcar, u otro poliol. Los vehículos adecuados son los azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Como alternativa el compuesto finamente dividido se puede recubrir con otra sustancia. La mezcla en polvo también se puede dispensar en cápsulas de gelatina dura, cada una conteniendo la dosis deseada del compuesto activo.

[00293] Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado puede usarse para rellenar el reservorio para fármaco de un inhalador de dosis múltiples, por ejemplo, el conocido como Turbuhaler® en donde una unidad de dosificación mide la dosis deseada que luego es inhalada por el paciente. Con este sistema, el ingrediente activo, con o sin una sustancia vehículo, se administra al paciente.

[00294] Otra posibilidad es procesar el compuesto como una dispersión amorfa en una matriz polimérica tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS). Como el nombre lo sugiere, las dispersiones secadas por aspersión (SDD) se obtienen por los pasos de disolver el fármaco y el polímero en un solvente orgánico, atomizar la solución resultante a gotas, y evaporar a partículas sólidas secas. Las SDD usualmente son aptas para usar en una variedad de formas de dosificación orales finales, incluyendo cápsulas y comprimidos.

[00295] Para la administración oral, el compuesto de la presente descripción se puede mezclar con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina, y similares, y luego dar forma de comprimidos. Si se requieren comprimidos recubiertos, los núcleos, preparados como se describió previamente, se pueden recubrir con una solución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Como alternativa, el comprimido se puede recubrir con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico de fácil volatilidad.

[00296] Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la presente descripción se puede mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto usando cualquiera de los excipientes que se mencionaron previamente para comprimidos. También, las formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la presente descripción se pueden usar para rellenar cápsulas de gelatina dura.

[00297] Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la presente descripción, equilibradas con azúcares y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos para las personas con experiencia en el arte.

Terapia de combinación

[00298] Los compuestos de la presente descripción (o sea, los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, y Ih, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también se pueden administrar en conjunto con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriores.

[00299] La presente descripción por lo tanto además se relaciona con terapias de combinación en donde se administra un compuesto de la presente descripción o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción en forma concurrente o secuencial o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones enumeradas.

Métodos de síntesis de los compuestos

[00300] Los compuestos de la presente descripción se pueden elaborar mediante una variedad de métodos, incluyendo química estándar. Una ruta adecuada de síntesis se representa en el Esquema que se provee más adelante.

[00301] Los compuestos de la presente descripción (por ejemplo, compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, y Ih), o una sal, enantiómero, hidrato, solvato, profármaco, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden preparar por métodos conocidos en el arte de la síntesis orgánica como se establece en parte mediante el siguiente esquema de síntesis. En el esquema que se describe a continuación, ha de comprenderse bien que se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos en los casos necesarios, de acuerdo con los principios generales de la química. Los

grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos estándares de la síntesis orgánica (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para las personas con experiencia en el arte. Los procesos de selección, así como también las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, deben ser consistentes con la preparación de los compuestos divulgados (por ejemplo, los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, y Ih).

[00302] Las personas con experiencia en el arte han de reconocer si existe un estereocentro en los compuestos de Fórmula (I). En consecuencia, la presente descripción incluye a ambos posibles estereoisómeros (a menos que se especifique en la síntesis) e incluye no solo a los compuestos racémicos sino también a los enantiómeros y/o diasteroisómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero o diasteroisómero individual, el mismo se puede obtener por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o cualquier intermediario conveniente. La resolución del producto final, un intermediario, o un material de partida se puede efectuar mediante cualquier método adecuado conocido en el arte. Véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994), que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

[00303] Los compuestos descritos en la presente se pueden elaborar a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o se pueden sintetizar usando procesos orgánicos, inorgánicos, y/o enzimáticos conocidos.

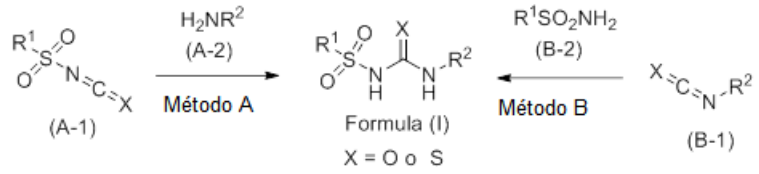
Preparación de los compuestos

[00304] Los compuestos de la presente descripción se pueden preparar de varias maneras bien conocidas por las personas con experiencia en el arte de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente descripción se pueden sintetizar usando los métodos que se describen más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en el arte de la química sintética orgánica, o variaciones de los mismos, como lo apreciarán las personas con experiencia en el arte. Los métodos ilustrativos incluyen, a título enunciativo no taxativo, aquellos métodos que se describen más adelante. Los compuestos de la presente descripción se pueden sintetizar siguiendo los pasos que se describen en el Esquema 1. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o bien se elaboran por procedimientos conocidos en la literatura citada o según lo ilustrado.

[00305] Las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, y Ih se pueden preparar de acuerdo a los procedimientos generales que se describen en el Esquema 1. En el Método A, los compuestos divulgados (por ejemplo, los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, y Ih) se obtienen fácilmente a partir de la reacción de isocianato o isotiocianato de sulfonilo (compuesto A-1) y una amina (compuesto A-2). En determinadas formas de realización, el compuesto A-2 se trata con una base en un solvente apropiado. Luego, se agrega el compuesto A-1 al compuesto A-2. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano o diclorometano) a temperatura ambiente a reflujo.

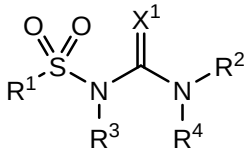
[00306] Continuando con la referencia al Esquema 1, en el Método B, los compuestos de Fórmula (I) son fácilmente accesibles a partir de la reacción de un isocianato o isotiocianato (compuesto B-1) y una sulfonamida (compuesto B-2). En determinadas formas de realización, el compuesto B-2 se trata con una base en un solvente apropiado. Luego, el compuesto B-1 se agrega al compuesto B-2. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano o diclorometano) a temperatura ambiente a reflujo.

Esquema 1



Ejemplos de formas de realización

[00307] Forma de realización I-1. Un compuesto de la Fórmula I:



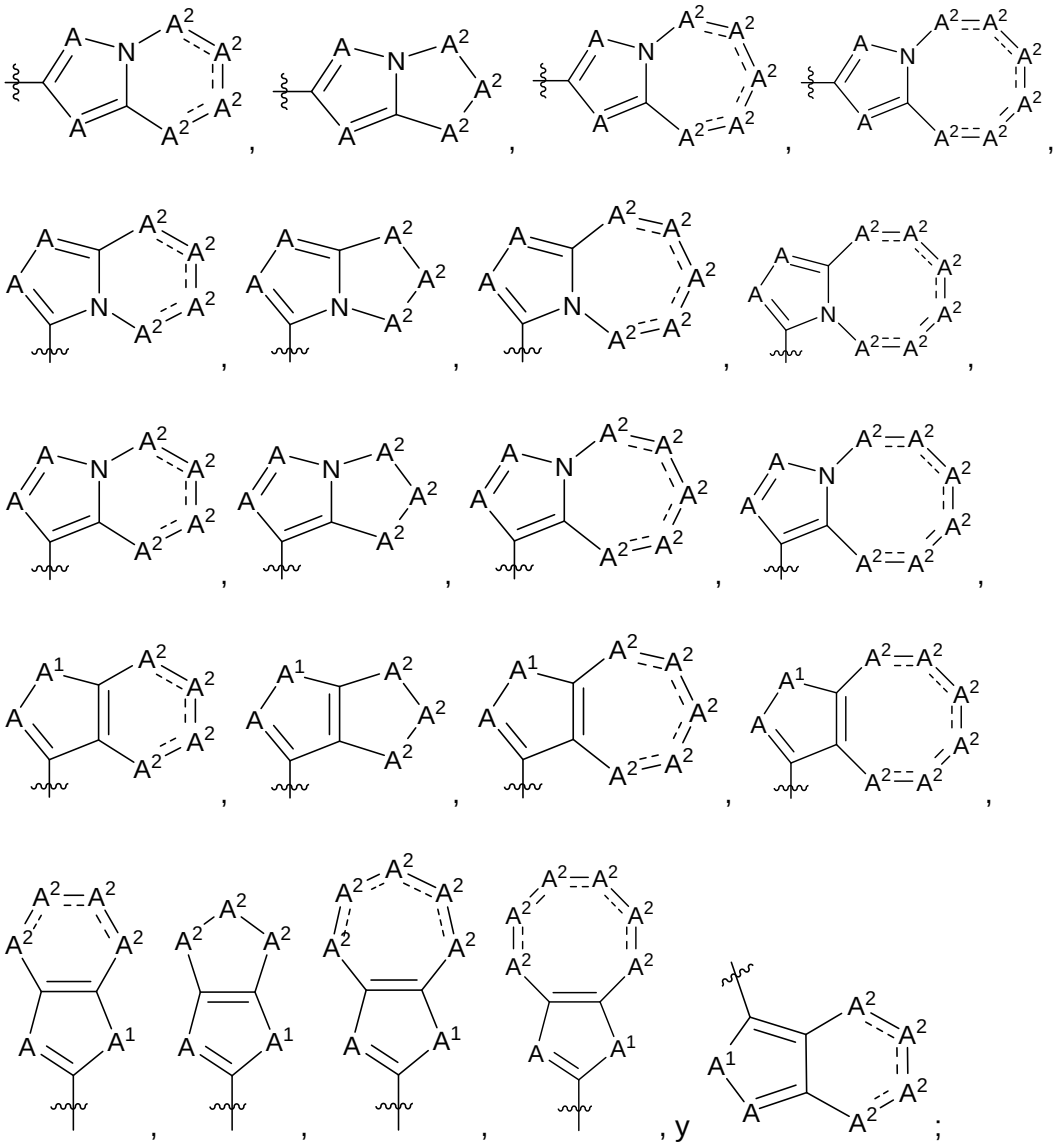
(I)

o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

X^1 es O, S, $\overset{}{\underset{}{}}=N-CN$, o $\overset{}{\underset{H}{}}=C-NO_2$;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquenilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquinilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-CH_3$,

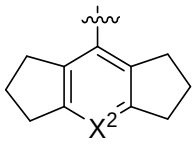
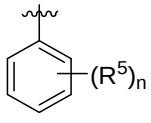


donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^5 o N;

A^1 es NR^5, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^5, $C(R^5)_2$, N, NR^5, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^5;

R^3 y R^4 son H;

cada R^5 es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; o

dos R^5 junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; o

dos R^5 geminales pueden formar un grupo oxo;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; o

R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

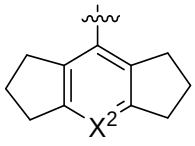
cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

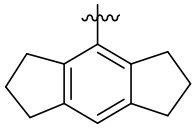
con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^5, O, S, o $S(O)_2$.

[00308] Forma de realización I-2. El compuesto de la Forma de realización I-1, donde X^1 es O.

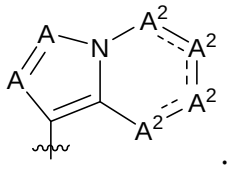
[00309] Forma de realización I-3. El compuesto de la Forma de realización I-1, donde X^1 es S.

[00310] Forma de realización I-4. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-3, donde R^2 es 

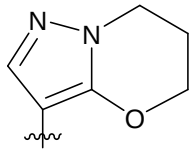
.

[00311] Forma de realización I-5. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-3, donde R^2 es 
.

[00312] Forma de realización I-6. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-5, donde ═══ son enlaces simples en el anillo que comprende A^2, formando así un anillo saturado.

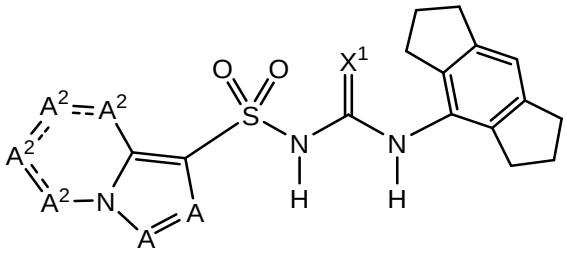
[00313] Forma de realización I-7. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-5, donde R^1 es  .

[00314] Forma de realización I-8. El compuesto de la Forma de realización I-7, donde cada A^2 es en forma independiente CH_2 o O.

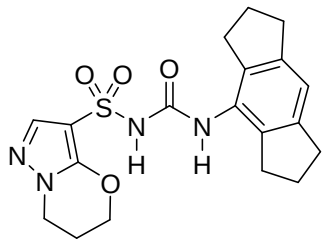
[00315] Forma de realización I-9. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-5, donde R^1 es  .

[00316] Forma de realización I-10. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-5, donde R^1 es metilo.

[00317] Forma de realización I-11. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-9, donde el compuesto es de fórmula:

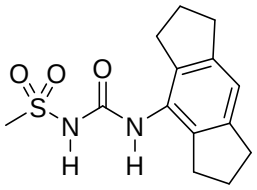
 .

[00318] Forma de realización I-12. El compuesto de la Forma de realización I-1, que es

 ,

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

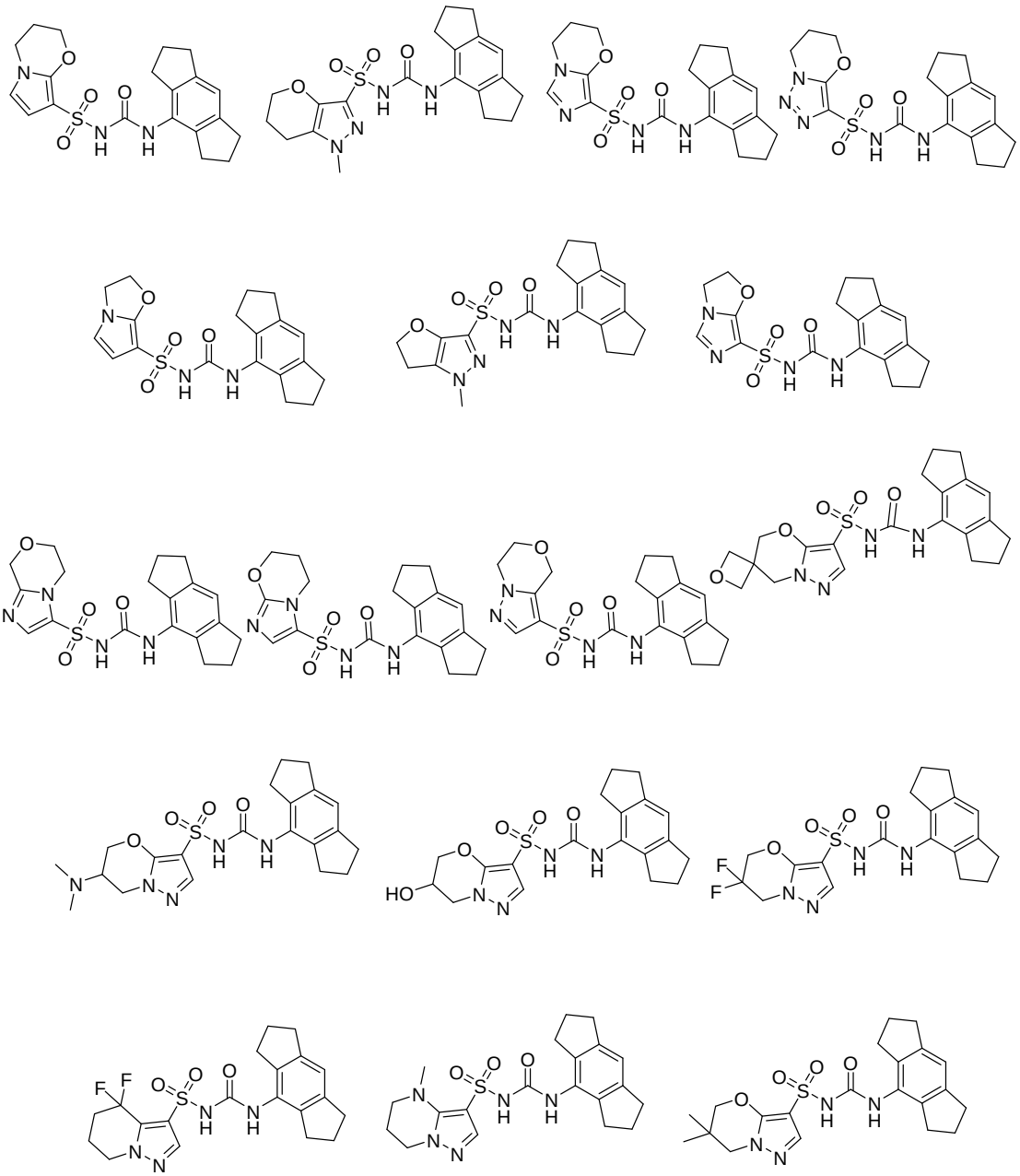
[00319] Forma de realización I-13. El compuesto de la Forma de realización I-1, que es

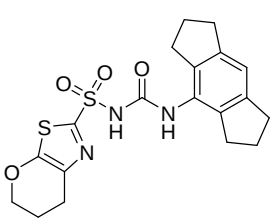
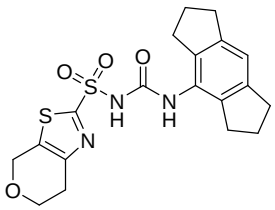
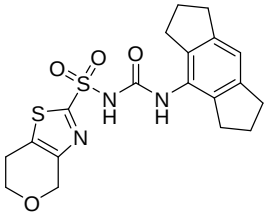
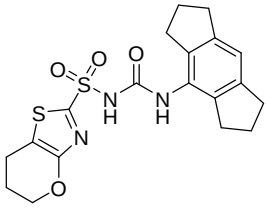
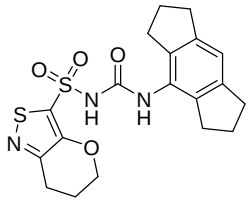
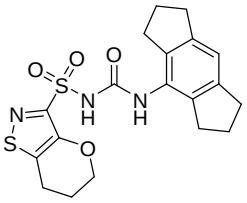
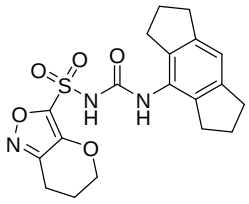
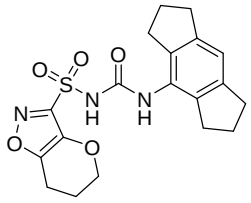
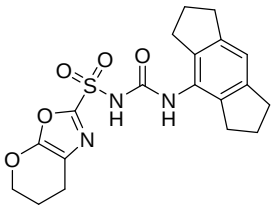
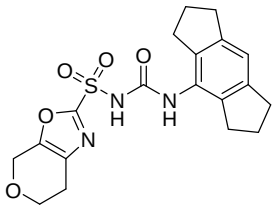
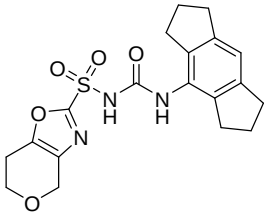
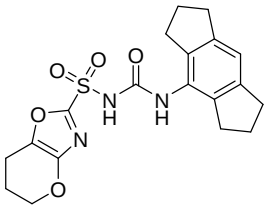
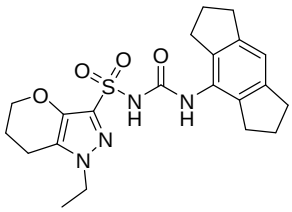
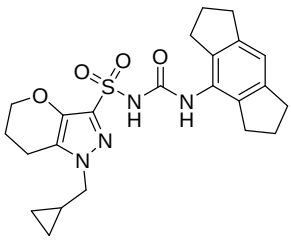
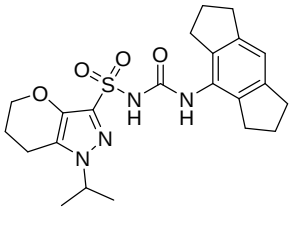


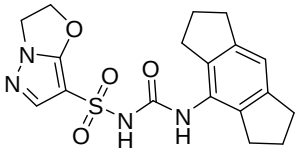
,

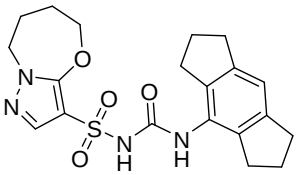
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)metansulfonamida.

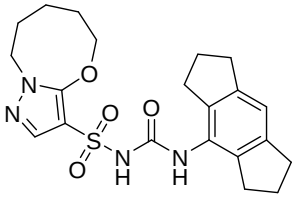
[00320] Forma de realización I-14. El compuesto de la Forma de realización I-1, que se selecciona entre el grupo que consiste en

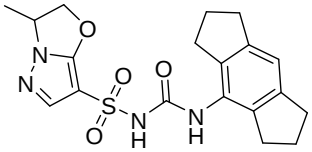


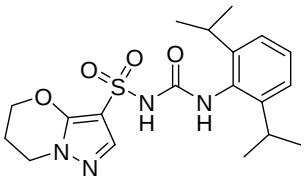
















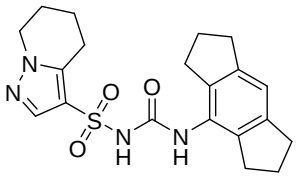


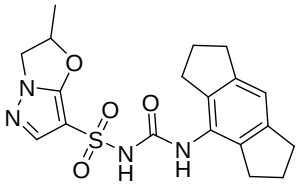


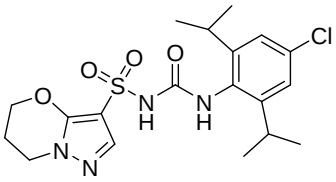


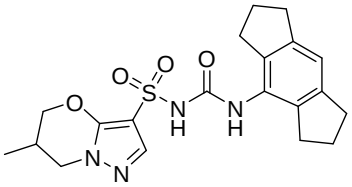


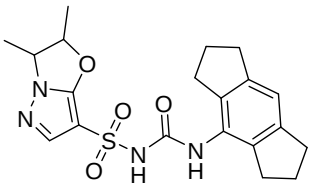


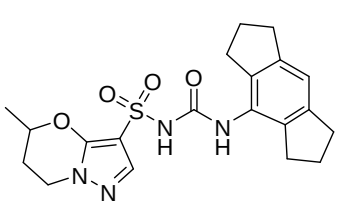


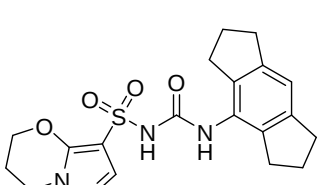


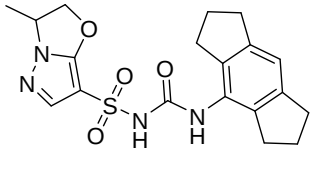


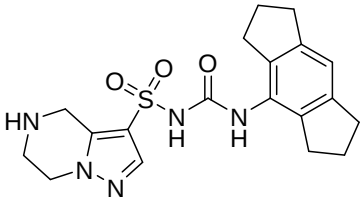


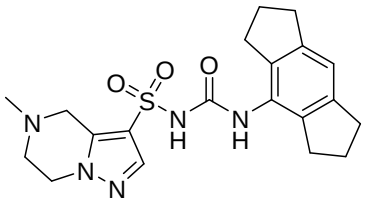


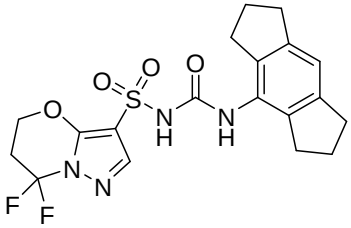


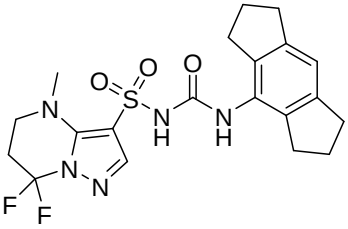


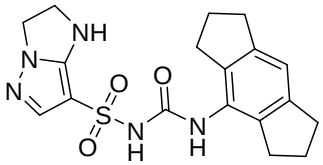


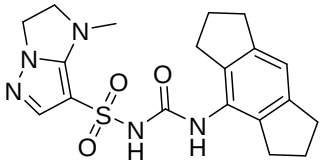


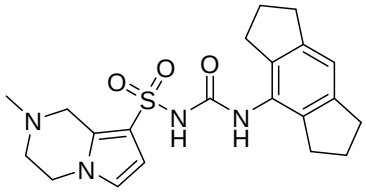


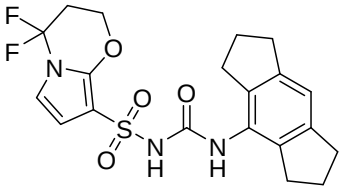


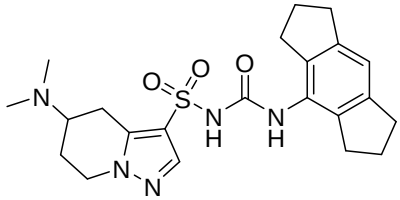


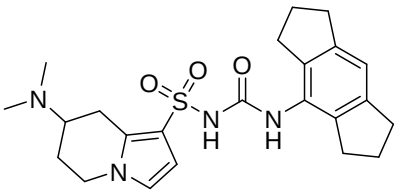


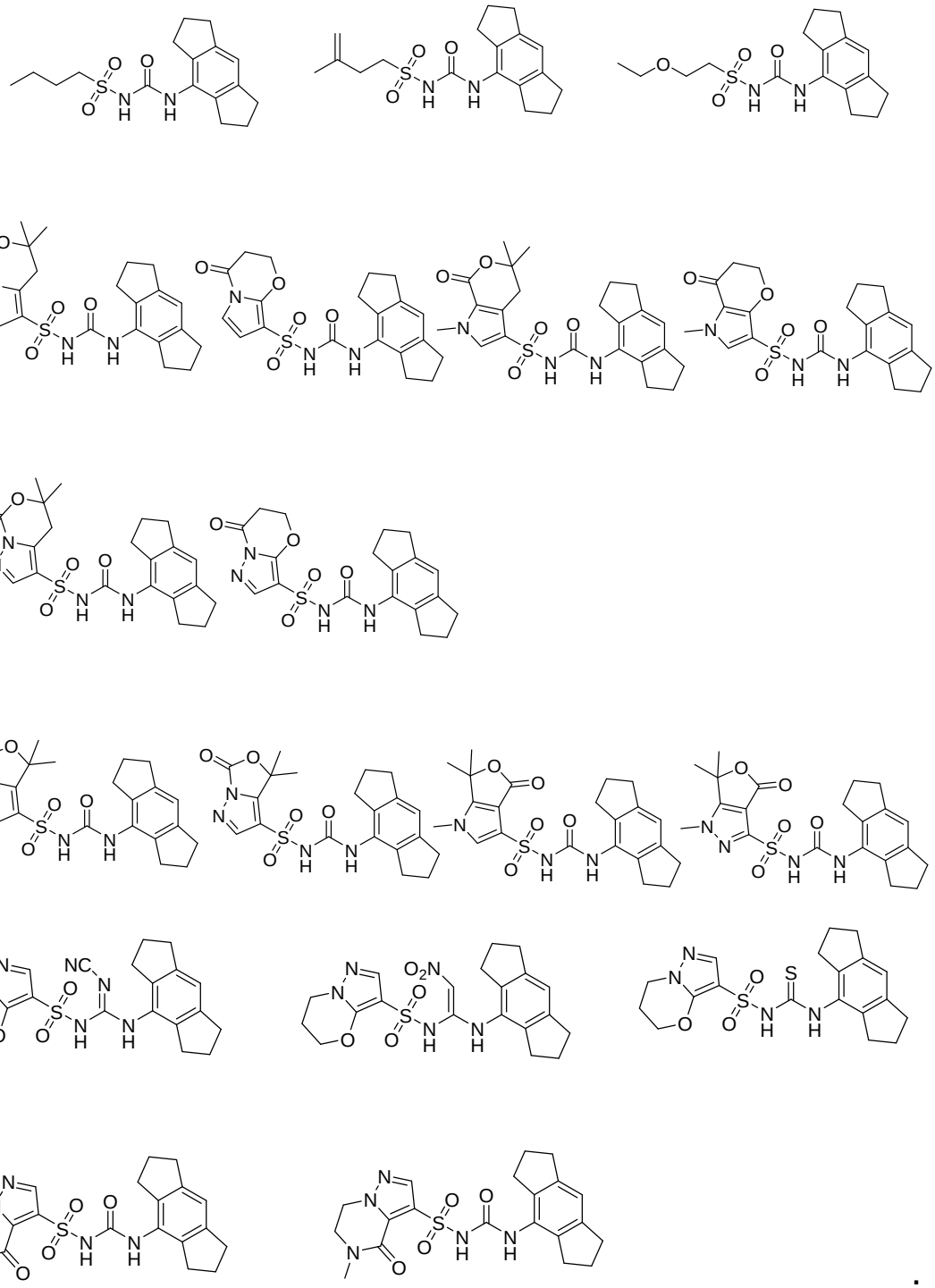












.

[00321] Forma de realización I-15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las formas de realización I-1 a I-14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[00322] Forma de realización I-16. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o condición que incluye el paso de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de

las formas de realización I-1 a I-14, o una sal, profármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para de esa manera tratar o prevenir la enfermedad, el trastorno o la condición.

[00323] Forma de realización I-17. El método de la forma de realización I-16, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es sensible a la inhibición del inflamasoma.

[00324] Forma de realización I-18. El método de la forma de realización I-16 o I-17, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una que es sensible a la inhibición de la activación del inflamasoma NLRP3.

[00325] Forma de realización I-19. El método de la forma de realización I-16 o I-17, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es sensible a la modulación de una o más de IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, IL-33 y las células Th17.

[00326] Forma de realización I-20. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema inmunológico.

[00327] Forma de realización I-21. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición de origen inflamatorio o una enfermedad, trastorno o condición de origen autoinmunológico.

[00328] Forma de realización I-22. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del hígado.

[00329] Forma de realización I-23. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición de los pulmones.

[00330] Forma de realización I-24. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición de la piel.

[00331] Forma de realización I-25. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema cardiovascular.

[00332] Forma de realización I-26. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es un cáncer, tumor u otra malignidad.

[00333] Forma de realización I-27. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema renal.

[00334] Forma de realización I-28. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del tracto gastrointestinal.

[00335] Forma de realización I-29. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema respiratorio.

[00336] Forma de realización I-30. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema endócrino.

[00337] Forma de realización I-31. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema nervioso central (SNC).

[00338] Forma de realización I-32. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-19, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición se selecciona del grupo que consiste en inflamación constitutiva, los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por 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), hiperinmunoglobulinemia D, síndrome de fiebre periódica (HIDS), deficiencia del antagonista del receptor de interleuquina 1 (DIRA), síndrome de Majeed, artritis piogénica, pioderma gangrenoso y acné (PAPA), haploinsuficiencia de A20 (HA20), artritis granulomatosa pediátrica (PGA), deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 y desregulación inmunológica (PLAID), autoinflamación asociada con PLCG2, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunológica (APLAID), anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de células B, fiebres periódicas, retraso del desarrollo (SIFD), síndrome de Sweet,

osteomielitis no bacteriana crónica (CNO), osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO) y sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, síndrome de osteitis (SAPHO), enfermedades autoinmunológicas que incluyen esclerosis múltiple (MS), diabetes de tipo I, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, síndrome de Schnitzler, enfermedades respiratorias, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma resistente a esteroides, asbestosis, silicosis, fibrosis quística, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de neuronas motoras, enfermedad de Huntington, malaria cerebral, daño cerebral por meningitis neumocóccica, enfermedades metabólicas, diabetes de tipo II, aterosclerosis, obesidad, gota, seudogota, enfermedad ocular, enfermedad del epitelio ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), infección de la córnea, uveítis, sequedad ocular, enfermedad renal, enfermedad renal crónica, nefropatía por oxalato, nefropatía diabética, enfermedad hepática, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, reacciones inflamatorias en la piel, hipersensibilidad por contacto, quemadura solar, reacciones inflamatorias en las articulaciones, osteoartritis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de inicio en el adulto, policondritis con recaída, infecciones virales, infección por virus alfa, infección por virus Chikungunya, 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 de la piel que producen quistes, cánceres, metástasis de cáncer de pulmón, cánceres pancreáticos, cánceres gástricos, síndrome mielodisplásico, leucemia, polimiositis, ataque cerebral, infarto de miocardio, enfermedad de injerto contra huésped, hipertensión, colitis, infección por helmintos, infección bacteriana, aneurisma de aorta abdominal, curado de heridas, depresión, estrés psicológico, pericarditis, síndrome de Dressler, daño por isquemia y reperfusión, y cualquier enfermedad en la cual se ha determinado que un individuo porta una mutación en la línea germinal o somática no silenciosa en NLRP3.

[00339] Forma de realización I-33. El método de la forma de realización I-15, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en una infección bacteriana, una infección viral, una infección fúngica, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad celíaca, colitis, hiperplasia intestinal, cáncer, síndrome metabólico, obesidad, artritis reumatoide, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad de hígado graso, fibrosis hepática, enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[00340] Forma de realización I-34. El método de la forma de realización I-33, en donde el trastorno es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[00341] Forma de realización I-35. El método de una cualquiera de las formas de realización I-16 a I-34, en donde el tratamiento o la prevención de la enfermedad, el trastorno o la condición se realiza en un mamífero.

[00342] Forma de realización I-36. El método de la forma de realización I-35, en donde el mamífero es un sujeto humano.

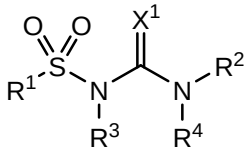
[00343] Forma de realización I-37. Un método para modular la actividad de un blanco biológico que comprende el paso de exponer el blanco biológico a un compuesto de una cualquiera de las formas de realización I-1 a I-14, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente eficaz del mismo.

[00344] Forma de realización I-38. El método de la forma de realización I-37, en donde el blanco biológico se puede seleccionar del grupo que consiste en el inflamasoma NLRP3, IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, IL-33 y las células Th17.

[00345] Forma de realización I-39. Uso de un compuesto de una cualquiera de las formas de realización I-1 a I-14 en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición que es sensible a la inhibición del inflamasoma.

[00346] Forma de realización I-40. Un compuesto de una cualquiera de las formas de realización I-1 a I-14 para usar en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o condición que es sensible a la inhibición del inflamasoma.

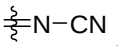
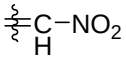
[00347] Forma de realización II-1. Un compuesto de la Fórmula Ia:



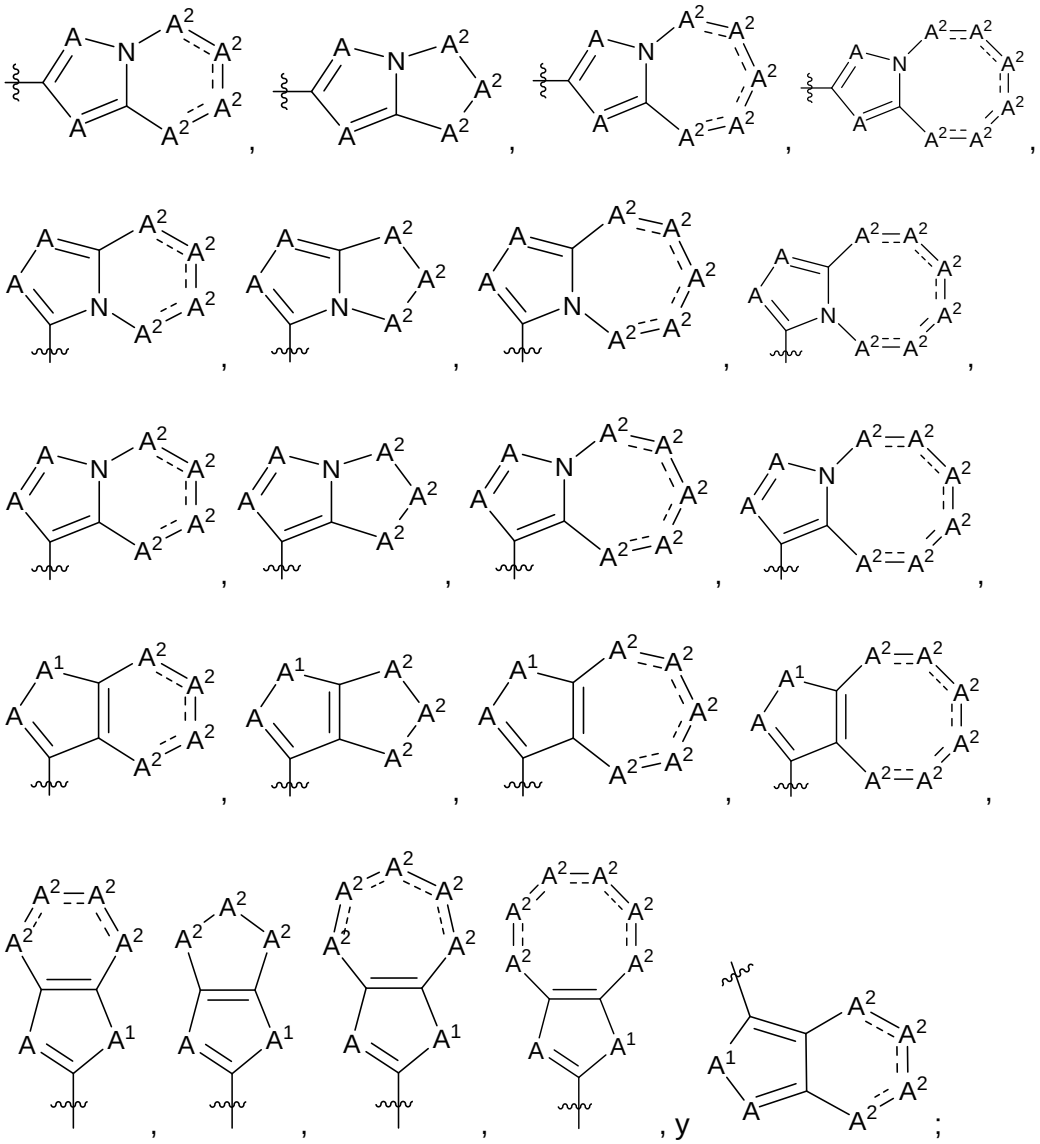
(Ia)

o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

X^1 es O, S,  , o  ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquenilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquinilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-CH_3$,

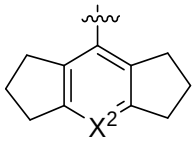
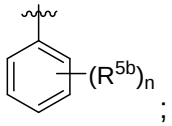


donde ---- representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a} o N;

A^1 es NR^{5a}, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a}, $C(R^{5a})_2$, N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; o

dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; o

dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo;

cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; o

dos R^{5b} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; o

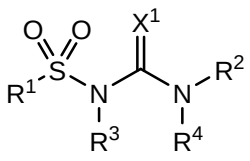
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$.

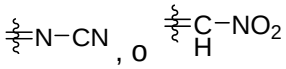
[00348] Forma de realización II-2. Un compuesto de la Fórmula Ib:



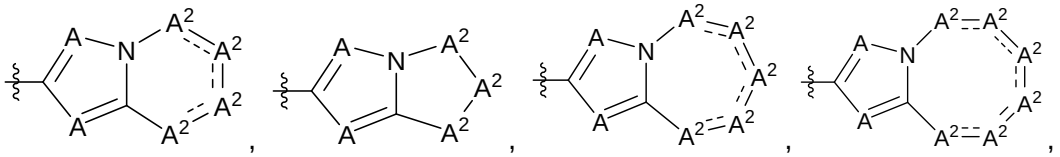
(Ib)

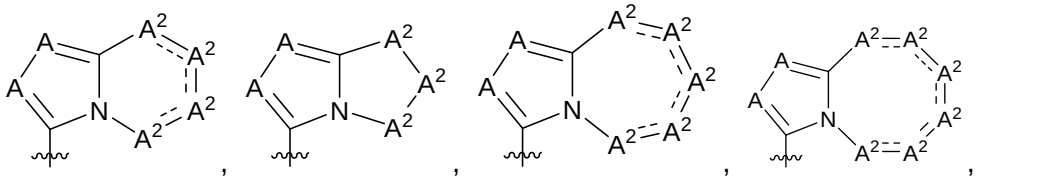
o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

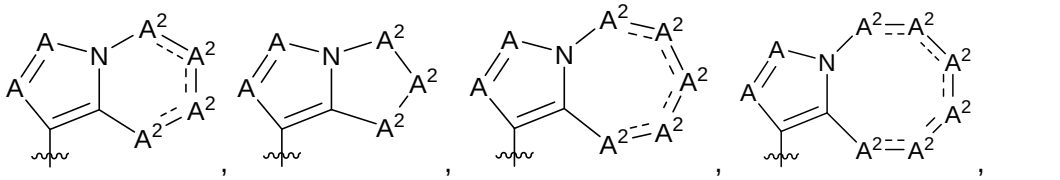
donde:

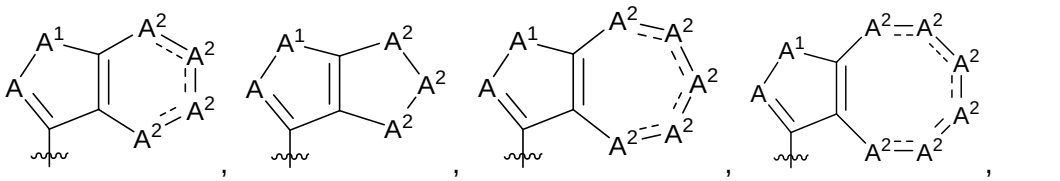
X^1 es O, S,  , o ;

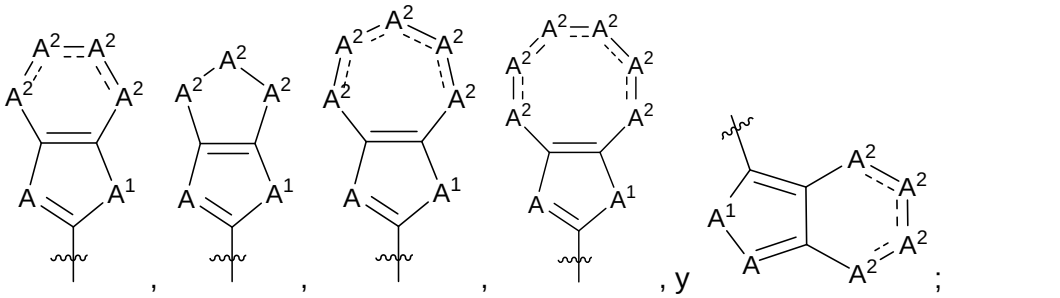
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquenilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquinilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_m$-CH_3,









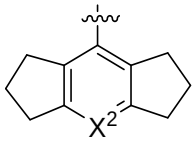
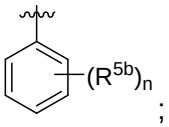


donde ---- representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a} o N;

A^1 es NR^{5a}, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a}, $C(R^{5a})_2$, N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo;

cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

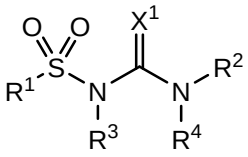
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$.

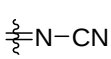
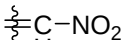
[00349] Forma de realización II-3. Un compuesto de la Fórmula Ic:



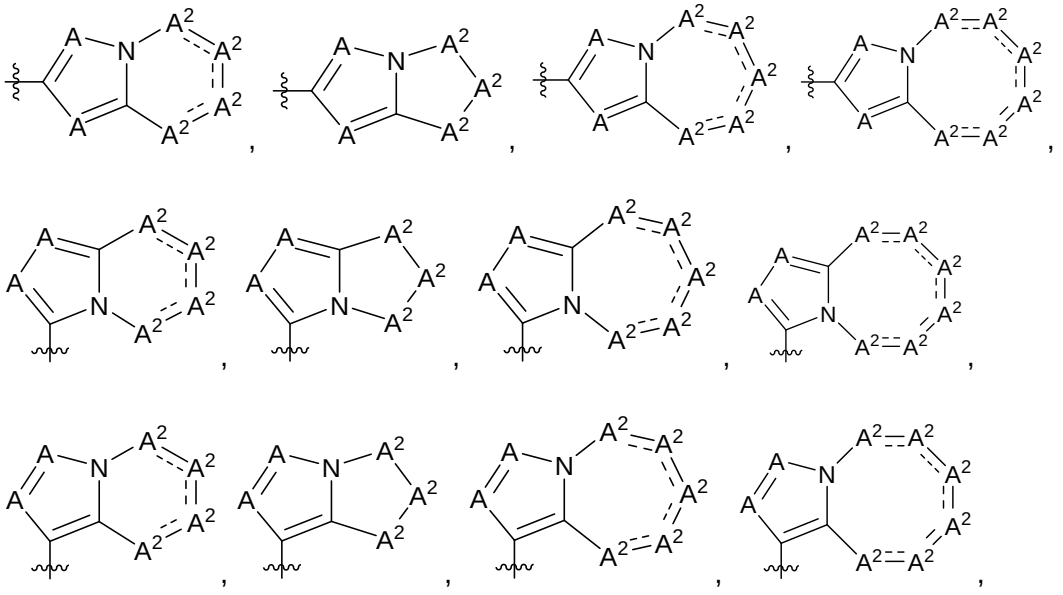
(Ic)

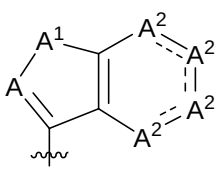
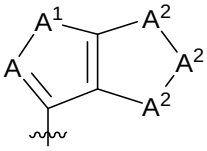
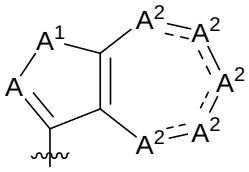
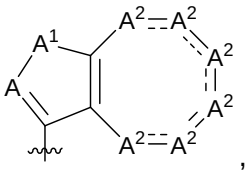
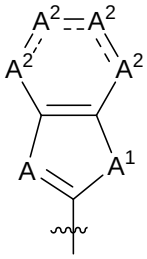
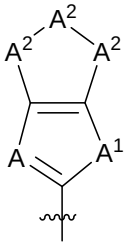
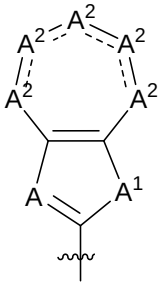
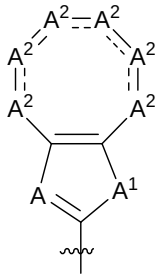
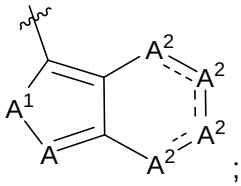
o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

X^1 es O, S,  , o  ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquenilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquinilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_m$-CH_3,



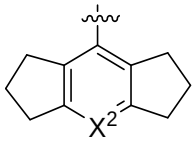

,

,

,

,

,

,

,

, y

;

donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a} o N;

A^1 es NR^{5a}, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a}, $C(R^{5a})_2$, N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  ;

X^2 es N o CR^{5b};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2-C_3$-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2-C_3$-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están

opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo;

cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$S(O)_2N(R^6)_2$-, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6R^7$, -$NR^6S(O)_2R^7$, −$S(O)R^6$, −$S(O)NR^6R^7$, −$NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

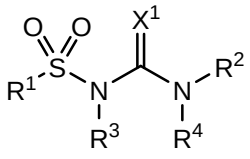
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$.

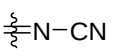
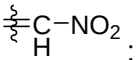
[00350] Forma de realización II-4. Un compuesto de la Fórmula Id:



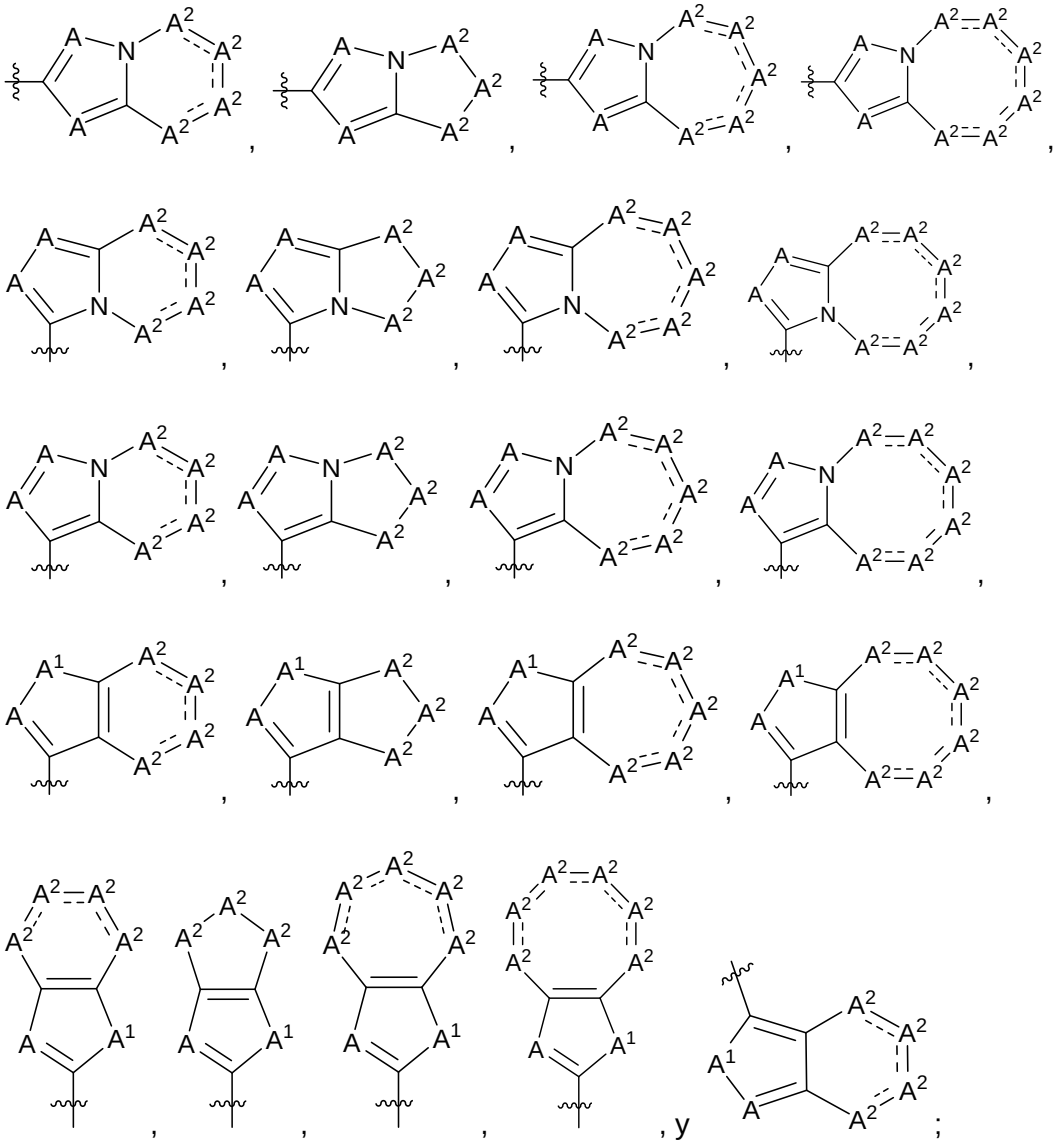
(Id)

o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

X^1 es O, S,  , o  ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6alquinilo opcionalmente sustituido, -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_m$-CH_3,

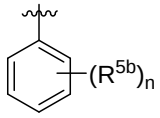


donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a} o N;

A^1 es NR^{5a}, O, S, o C(O);

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a}, $C(R^{5a})_2$, N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  ;

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5a} geminales pueden formar un grupo oxo;

cada R^{5b} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-S(O)_2N(R^6)_2-$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^7$, $-NR^6S(O)R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$;

R^6 y R^7 son en forma independiente en cada caso H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

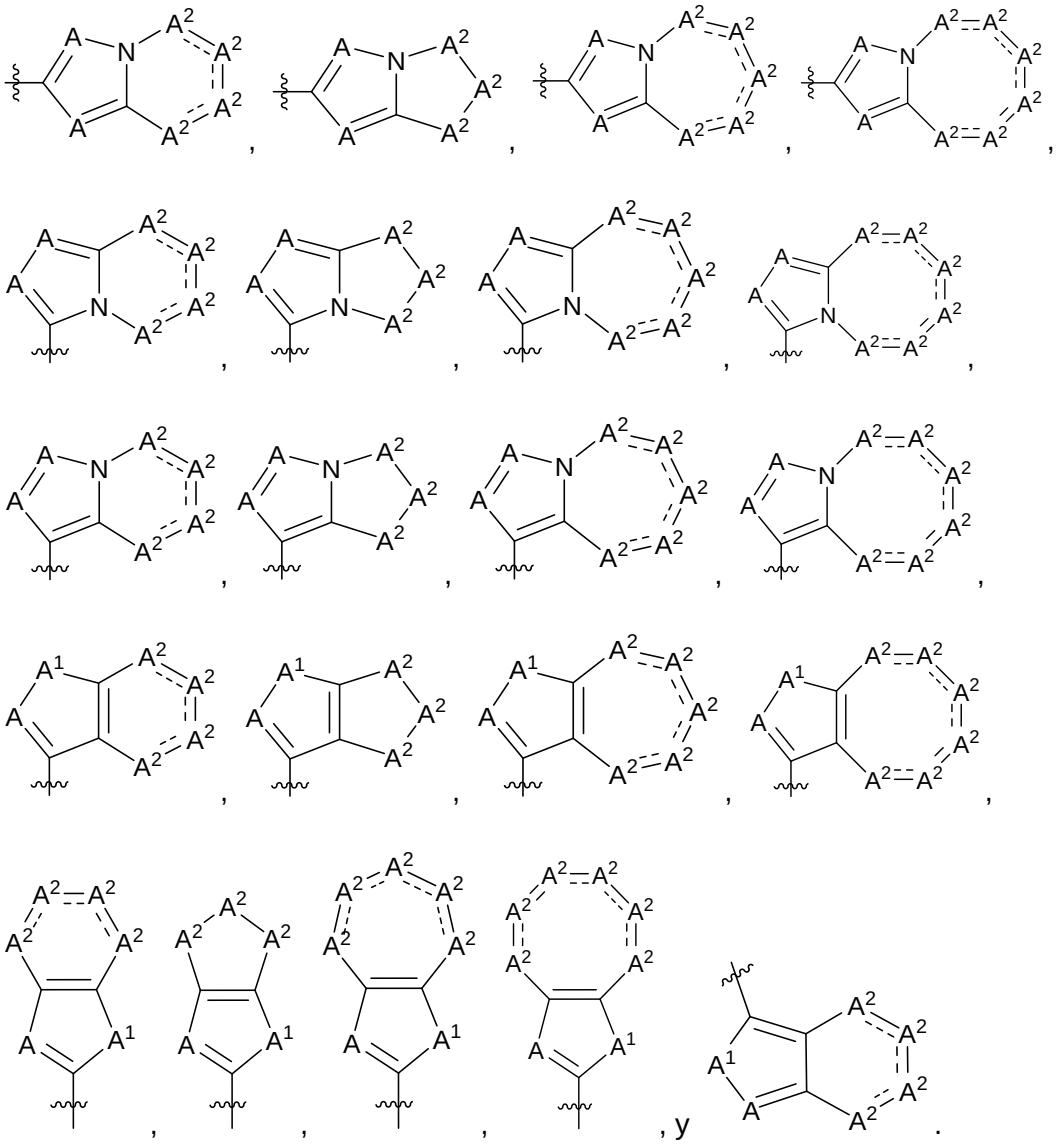
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

cada m es en forma independiente un entero entre 1 y 4; y

n es un entero entre 0 y 5;

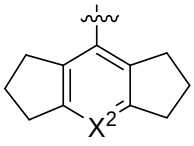
con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a}, O, S, o $S(O)_2$.

[00351] Forma de realización II-5. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-4, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

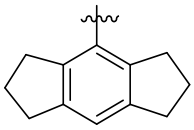


[00352] Forma de realización II-6. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-5, donde X^1 es O.

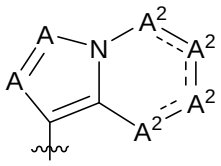
[00353] Forma de realización II-7. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-5, donde X^1 es S.

[00354] Forma de realización II-8. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-3 y II-5 a II-7, donde R^2 es 

.

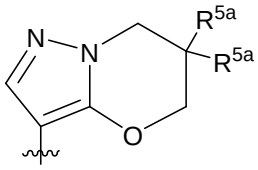
[00355] Forma de realización II-9. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-3 y II-5 a II-7, donde R^2 es 
.

[00356] Forma de realización II-10. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-9, donde ═══ son enlaces simples en el anillo que comprende A^2, formando así un anillo saturado.

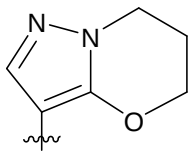
[00357] Forma de realización II-11. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-10, donde R^1 es 

.

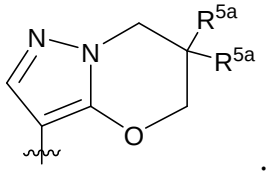
[00358] Forma de realización II-12. El compuesto de la Forma de realización II-11, donde cada A^2 es en forma independiente CH_2 o O.

[00359] Forma de realización II-13. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-10, donde R^1 es. 

.

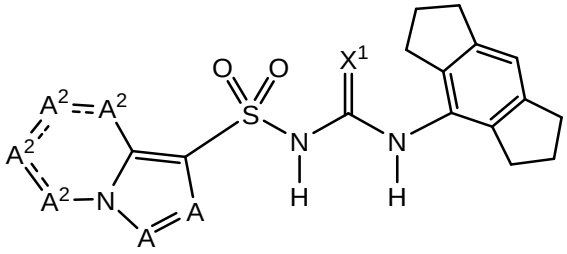
[00360] Forma de realización II-14. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-10, donde R^1 es 

.

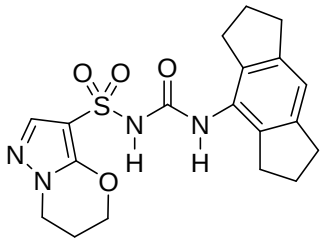
[00361] Forma de realización II-15. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-10, donde R^1 es  .

[00362] Forma de realización II-16. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-15, donde R^1 es metilo.

[00363] Forma de realización II-17. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-3 y II-5 a II-16, donde el compuesto es de fórmula:

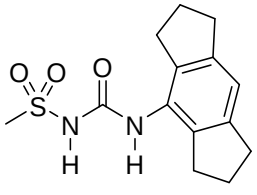
 .

[00364] Forma de realización II-18. El compuesto de la Forma de realización II-1, que es

 ,

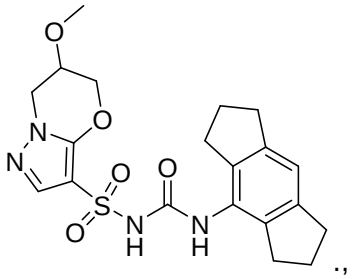
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[00365] Forma de realización II-19. El compuesto de la Forma de realización II-1, que es

 ,

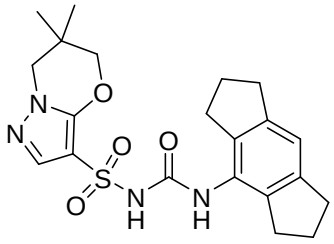
N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)metansulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[00366] Forma de realización II-20. El compuesto de la Forma de realización II-1, que es



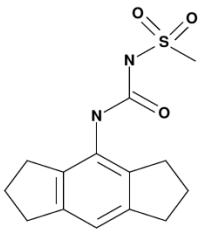
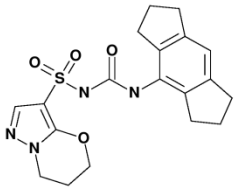
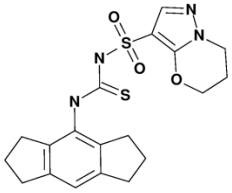
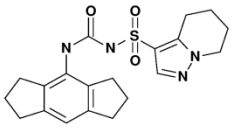
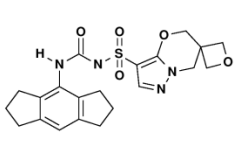
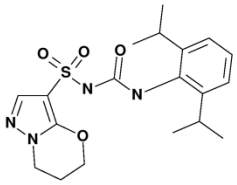
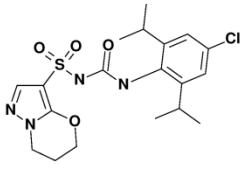
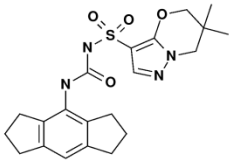
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

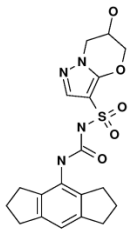
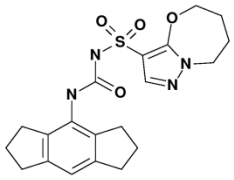
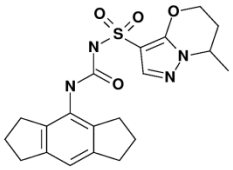
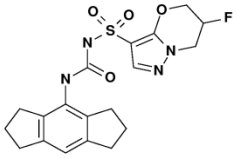
[00367] Forma de realización II-21. El compuesto de la Forma de realización II-1, que es

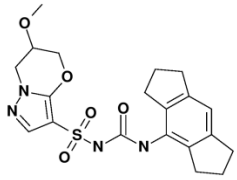
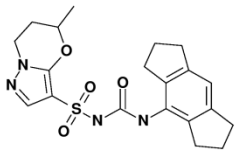
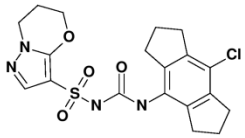


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

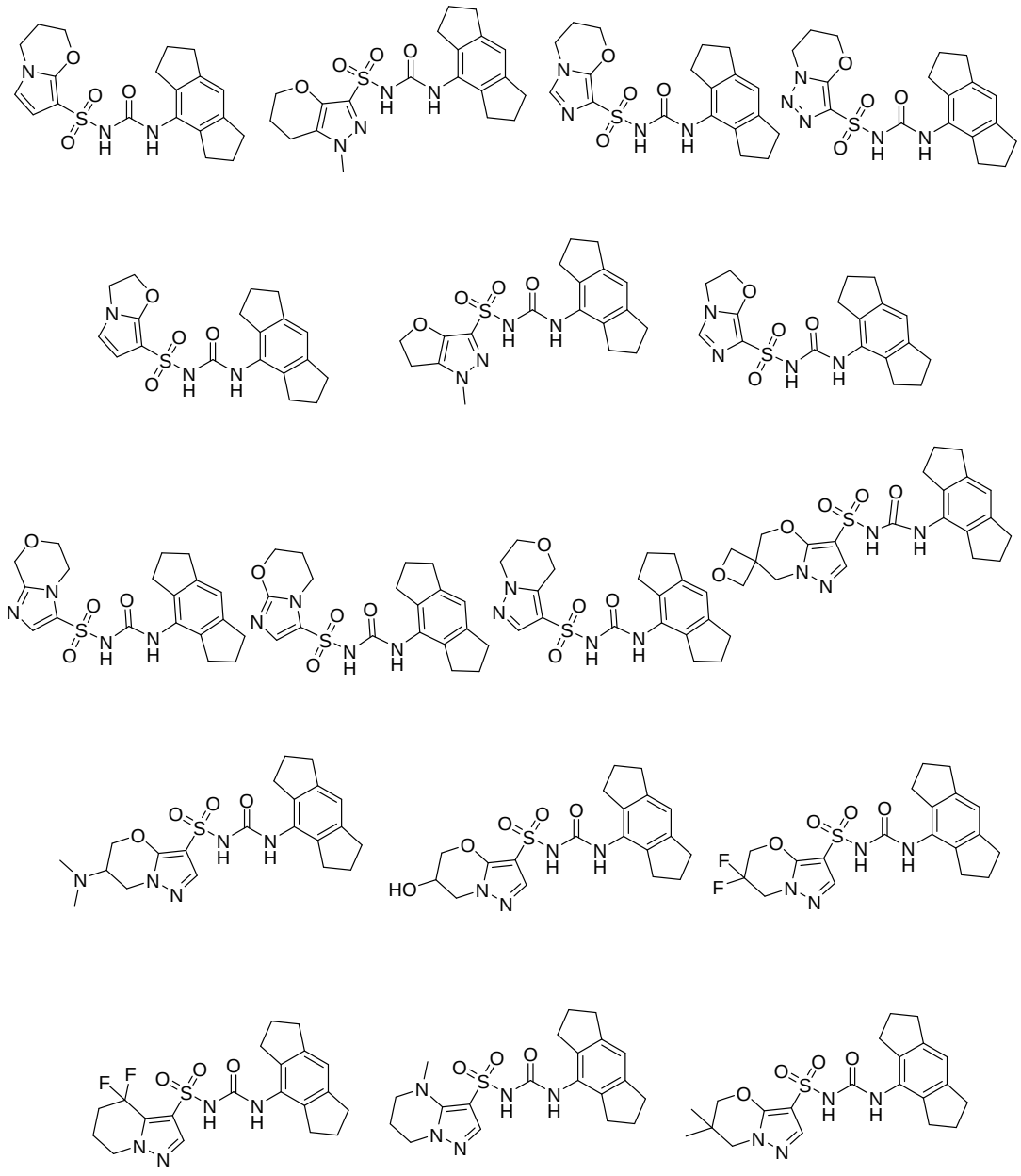
[00368] Forma de realización II-22. El compuesto de la Forma de realización II-1, que se selecciona entre el grupo que consiste en

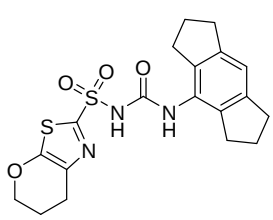
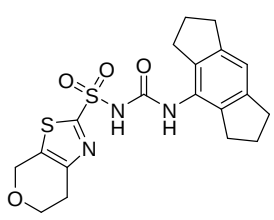
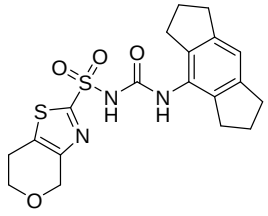
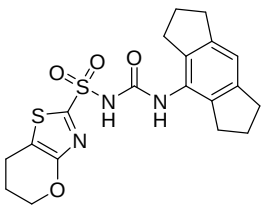
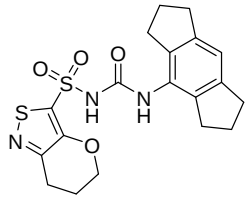
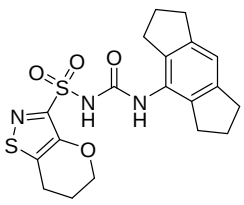
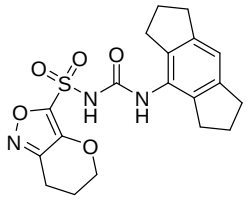
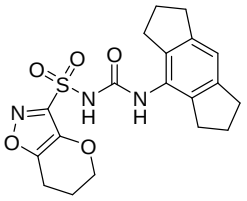
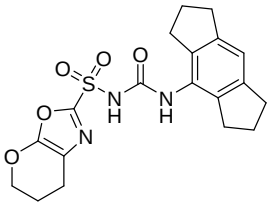
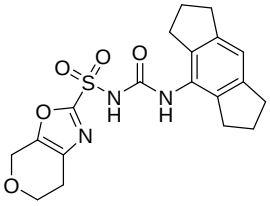
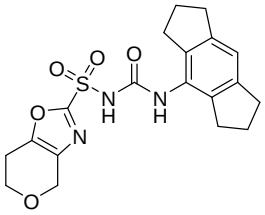
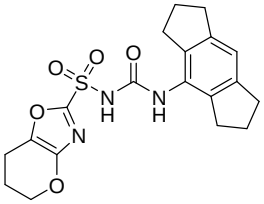
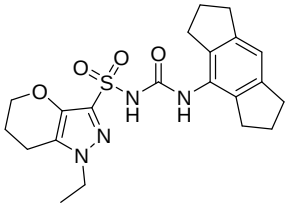
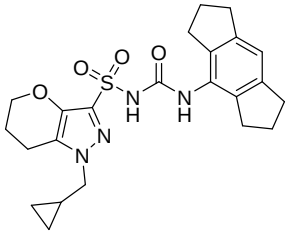
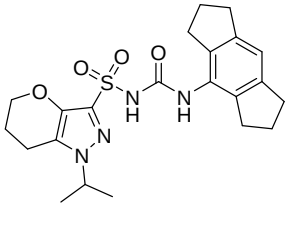

,

,

,

,

,

,

,

,

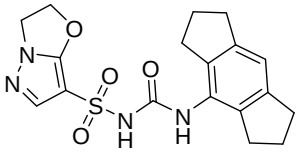
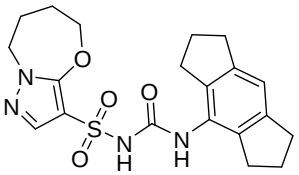
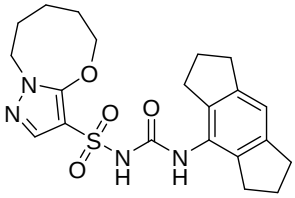
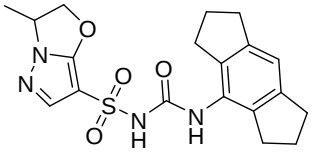
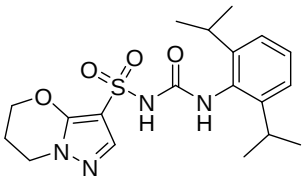
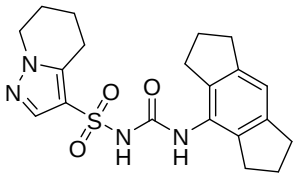
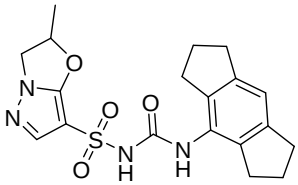
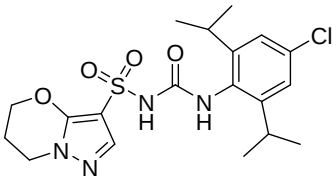
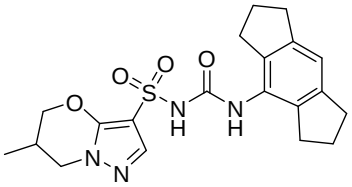
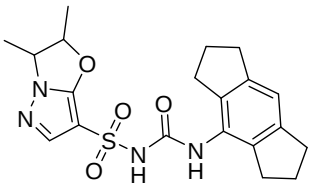
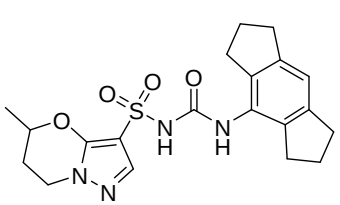
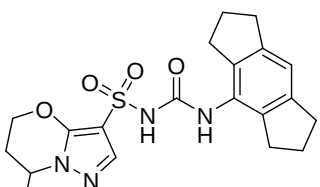
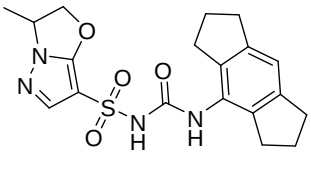
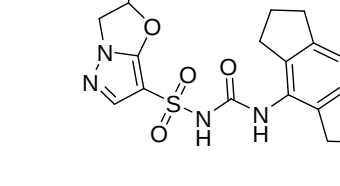
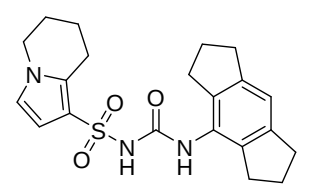

,

,

,

,


,

, y

.

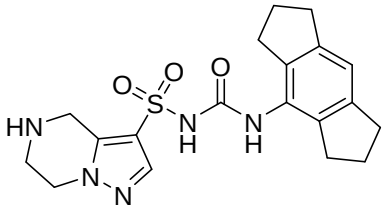
[00369] Forma de realización II-23. El compuesto de la Forma de realización II-1, que se selecciona entre el grupo que consiste en

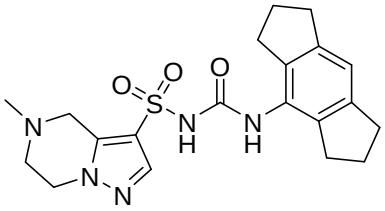


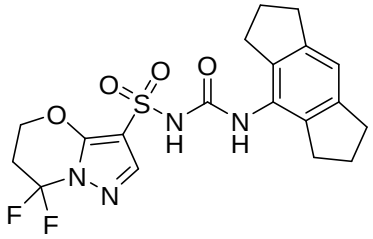















.

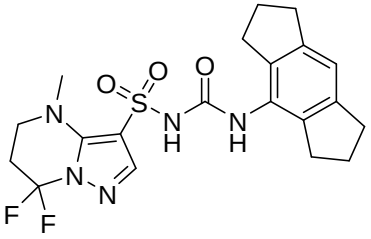
















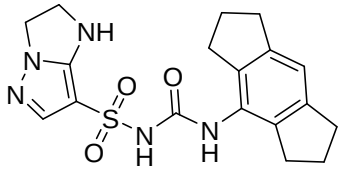
.

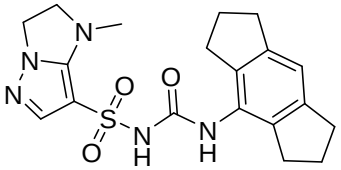


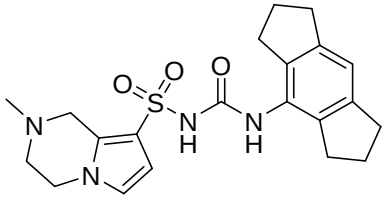


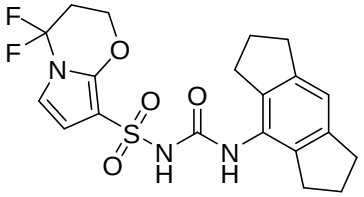


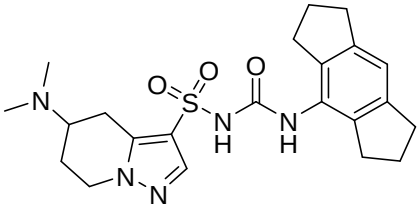


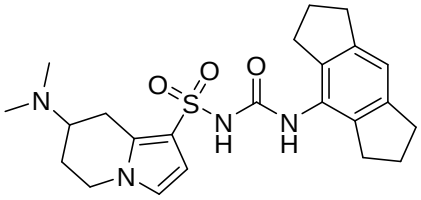


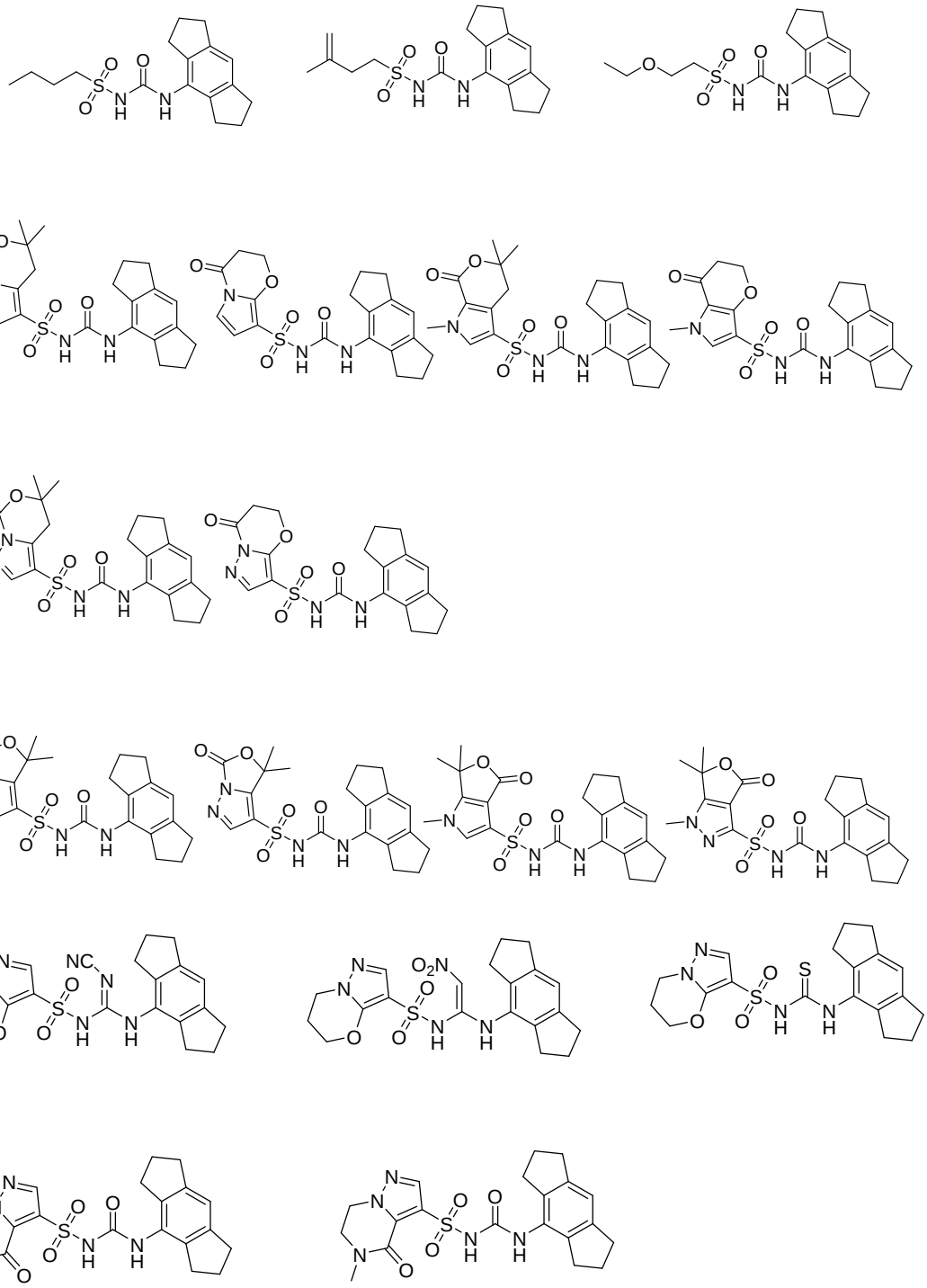




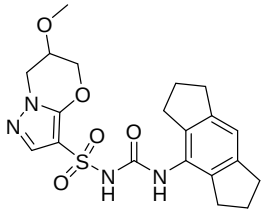
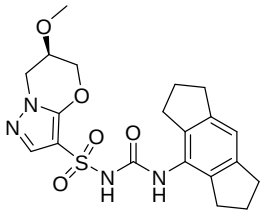
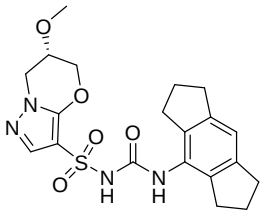
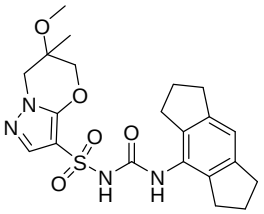
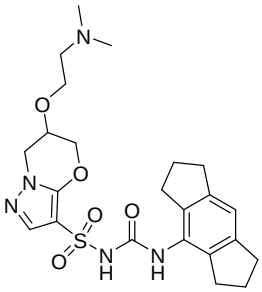
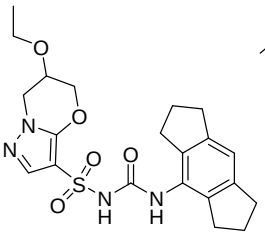
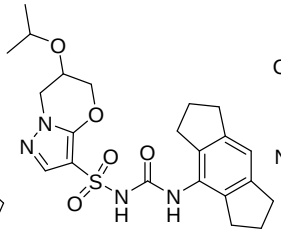
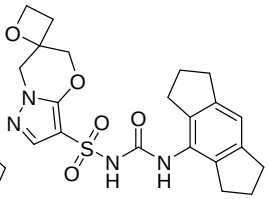
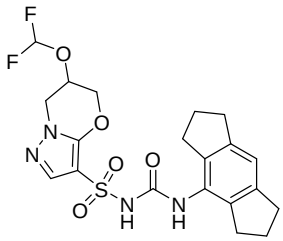
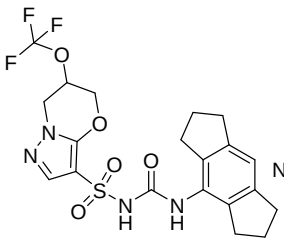
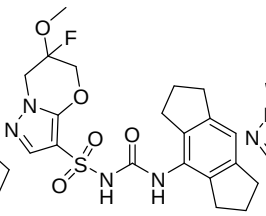
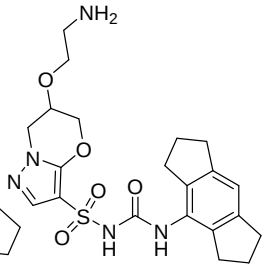
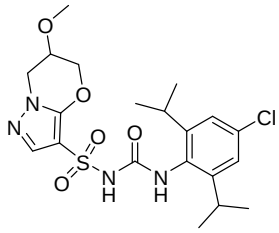
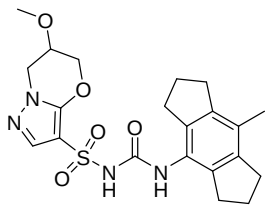
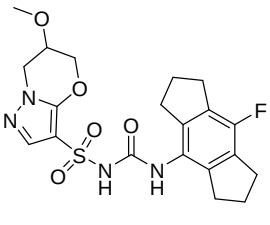
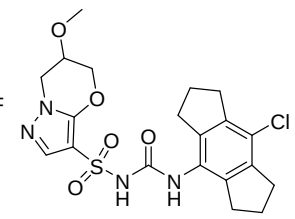


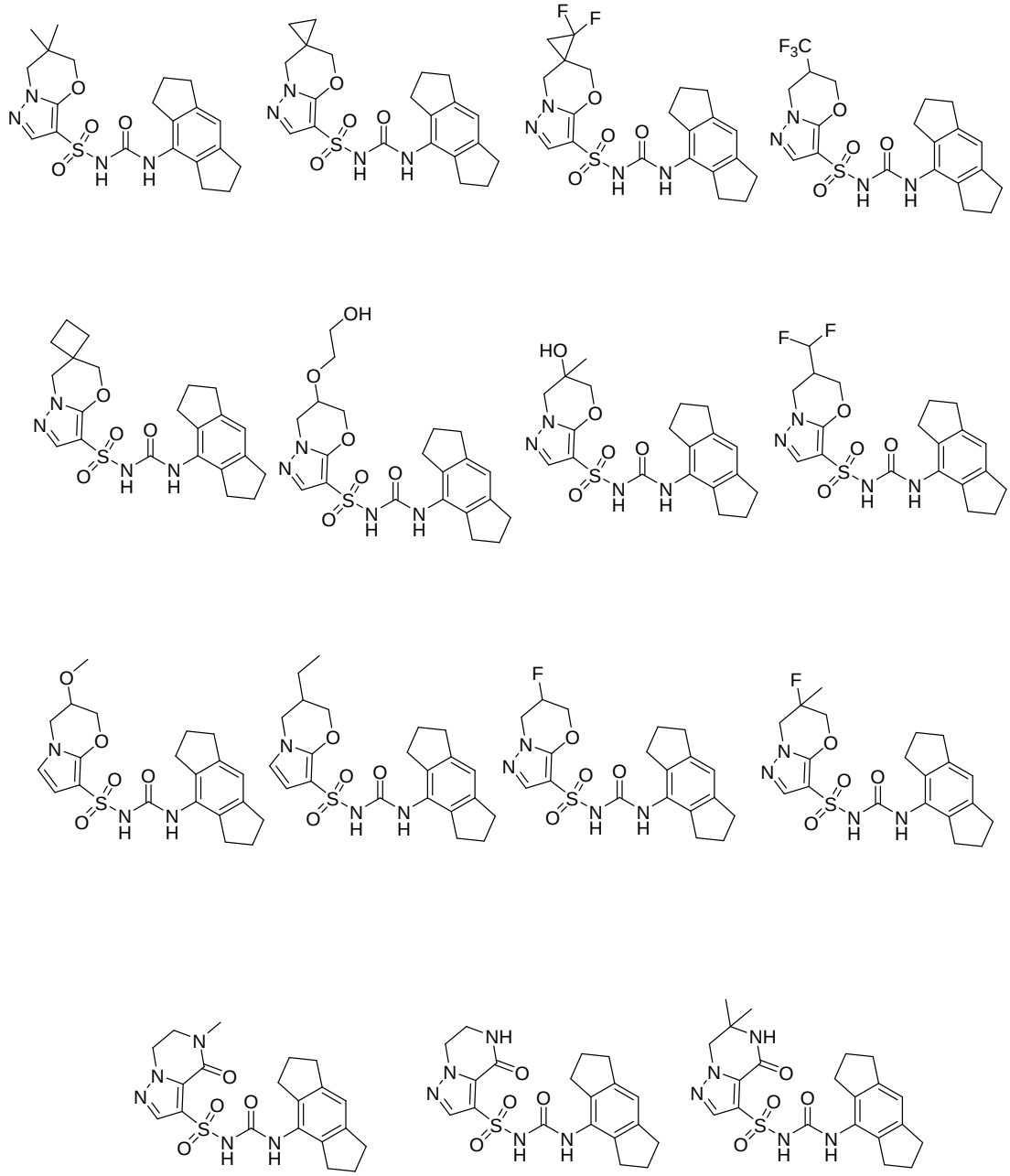


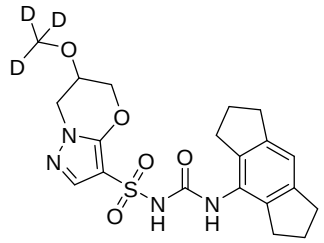


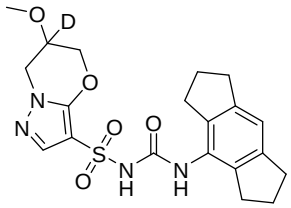


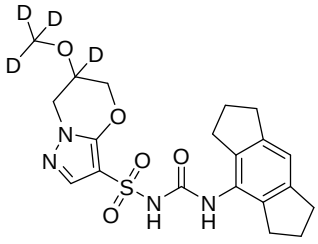
[00370] Forma de realización II-24. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-4, que se selecciona entre el grupo que consiste en

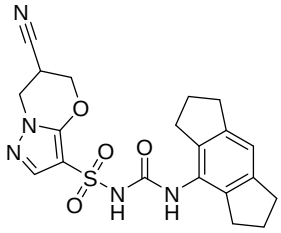

















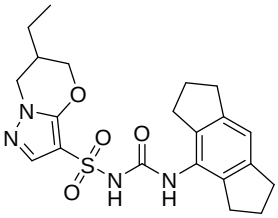


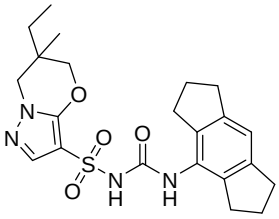


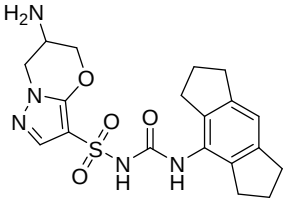


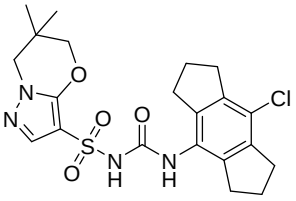


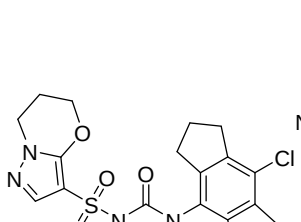


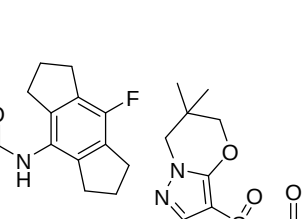


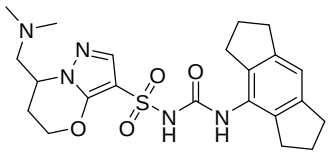


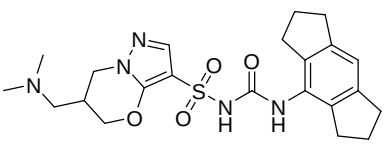


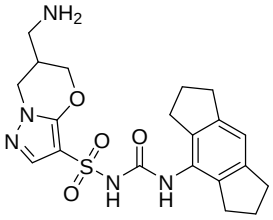


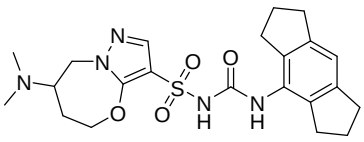


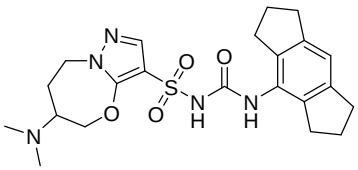


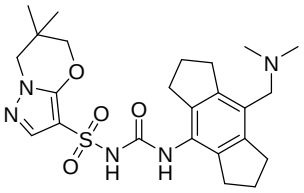


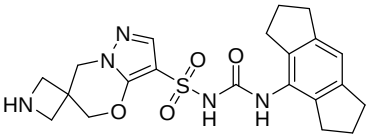


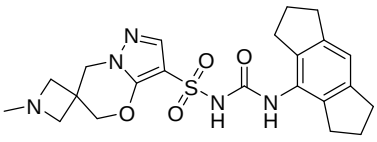


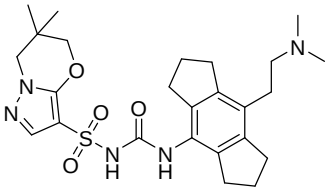


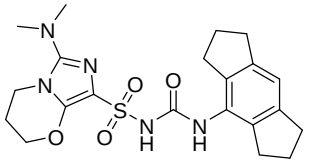


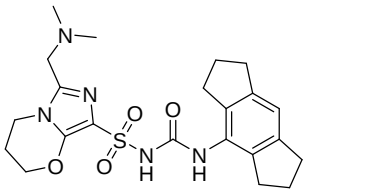


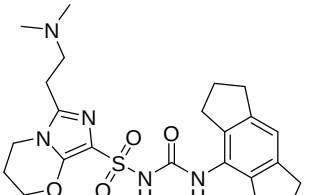


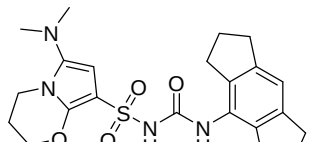


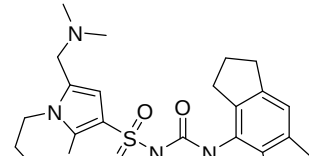


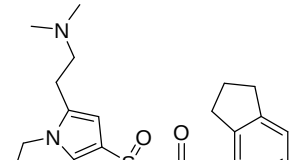


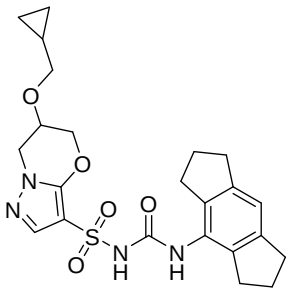


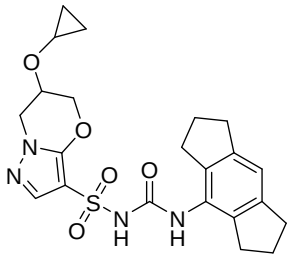


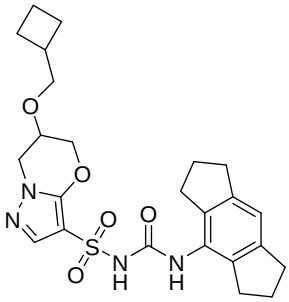


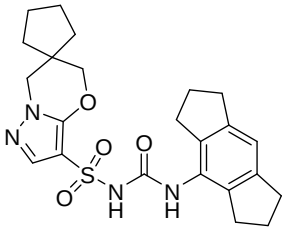


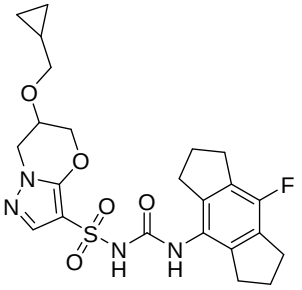


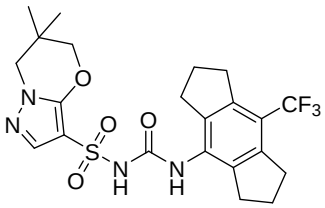


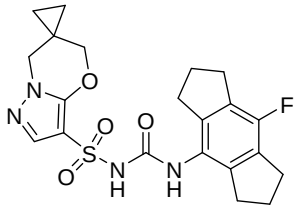


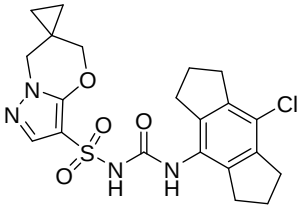


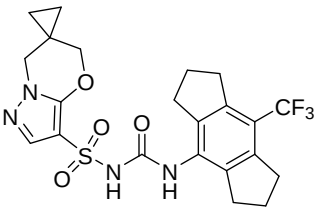


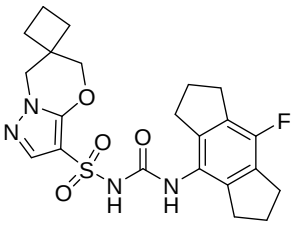


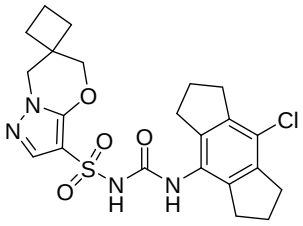


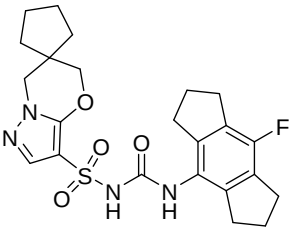


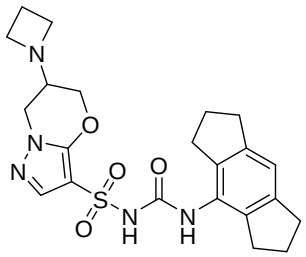


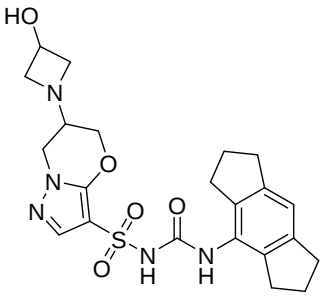


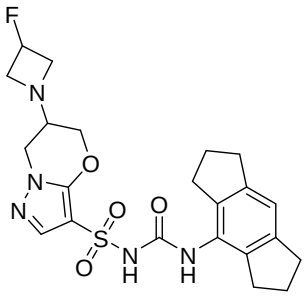


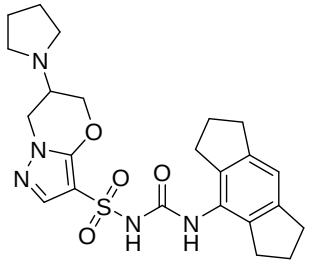


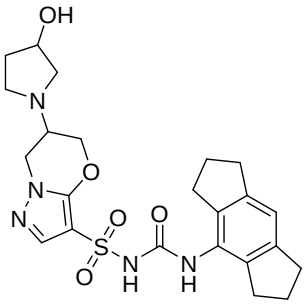


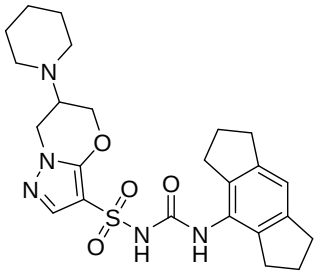


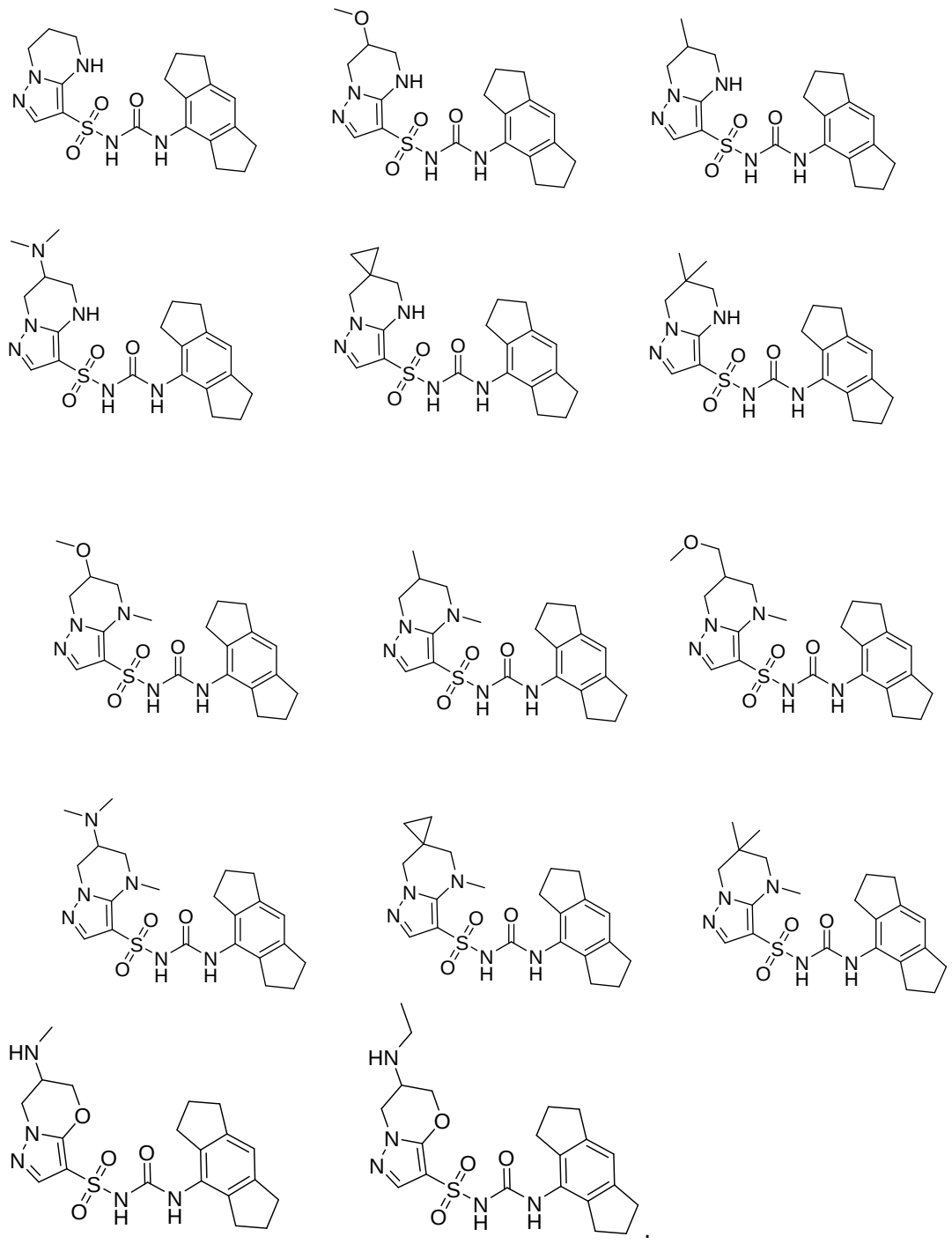












[00371] Forma de realización II-25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las formas de realización II-1 a II-24 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[00372] Forma de realización II-26. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o condición que incluye el paso de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de

las formas de realización II-1 a II-24, o una sal, profármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para de esa manera tratar o prevenir la enfermedad, el trastorno o la condición.

[00373] Forma de realización II-27. El método de la forma de realización II-25, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es sensible a la inhibición del inflamasoma.

[00374] Forma de realización II-28. El método de la forma de realización II-26 o II-27, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una que es sensible a la inhibición de la activación del inflamasoma NLRP3.

[00375] Forma de realización II-29. El método de la forma de realización II-26 o II-27, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es sensible a la modulación de una o más de IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, IL-33 y de las células Th17.

[00376] Forma de realización II-30. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema inmunológico.

[00377] Forma de realización II-31. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición de origen inflamatorio o una enfermedad, trastorno o condición de origen autoinmunológico.

[00378] Forma de realización II-32. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del hígado.

[00379] Forma de realización II-33. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición de los pulmones.

[00380] Forma de realización II-34. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición de la piel.

[00381] Forma de realización II-35. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema cardiovascular.

[00382] Forma de realización II-36. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es un cáncer, tumor u otra malignidad.

[00383] Forma de realización II-37. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema renal.

[00384] Forma de realización II-38. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del tracto gastrointestinal.

[00385] Forma de realización II-39. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema respiratorio.

[00386] Forma de realización II-40. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema endócrino.

[00387] Forma de realización II-41. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema nervioso central (SNC).

[00388] Forma de realización II-42. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-29, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición se selecciona del grupo que consiste en inflamación constitutiva, los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por 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), hiperinmunoglobulinemia D, síndrome de fiebre periódica (HIDS), deficiencia del antagonista del receptor de interleuquina 1 (DIRA), síndrome de Majeed, artritis piogénica, pioderma gangrenoso y acné (PAPA), haploinsuficiencia de A20 (HA20), artritis granulomatosa pediátrica (PGA), deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 y desregulación inmunológica (PLAID), autoinflamación asociada con PLCG2, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunológica (APLAID), anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de células B, fiebres periódicas, retraso del desarrollo (SIFD), síndrome de Sweet,

osteomielitis no bacteriana crónica (CNO), osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO) y sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, síndrome de osteitis (SAPHO), enfermedades autoinmunológicas que incluyen esclerosis múltiple (MS), diabetes de tipo I, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, síndrome de Schnitzler, enfermedades respiratorias, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma resistente a esteroides, asbestosis, silicosis, fibrosis quística, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de neuronas motoras, enfermedad de Huntington, malaria cerebral, daño cerebral por meningitis neumocóccica, enfermedades metabólicas, diabetes de tipo II, aterosclerosis, obesidad, gota, seudogota, enfermedad ocular, enfermedad del epitelio ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), infección de la córnea, uveítis, sequedad ocular, enfermedad renal, enfermedad renal crónica, nefropatía por oxalato, nefropatía diabética, enfermedad hepática, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, reacciones inflamatorias en la piel, hipersensibilidad por contacto, quemadura solar, reacciones inflamatorias en las articulaciones, osteoartritis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de inicio en el adulto, policondritis con recaída, infecciones virales, infección por virus alfa,infección por virus Chikungunya, 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 de la piel que producen quistes, cánceres, metástasis de cáncer de pulmón, cánceres pancreáticos, cánceres gástricos, síndrome mielodisplásico, leucemia, polimiositis, ataque cerebral, infarto de miocardio, enfermedad de injerto contra huésped, hipertensión, colitis, infección por helmintos, infección bacteriana, aneurisma de aorta abdominal, curado de heridas, depresión, estrés psicológico, pericarditis, síndrome de Dressler, daño por isquemia y reperfusión, y cualquier enfermedad en la cual se ha determinado que un individuo porta una mutación en la línea germinal o somática no silenciosa en NLRP3.

[00389] Forma de realización II-43. El método de la forma de realización II-26, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en una infección bacteriana, una infección viral, una infección fúngica, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad celíaca, colitis, hiperplasia intestinal, cáncer, síndrome metabólico, obesidad, artritis reumatoide, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad de hígado graso, fibrosis hepática, enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[00390] Forma de realización II-44. El método de la forma de realización II-43, en donde el trastorno es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[00391] Forma de realización II-45. El método de una cualquiera de las formas de realización II-26 a II-44, en donde el tratamiento o la prevención de la enfermedad, el trastorno o la condición se realiza en un mamífero.

[00392] Forma de realización II-46. El método de la forma de realización II- 45, en donde el mamífero es un sujeto humano.

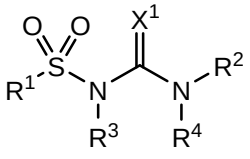
[00393] Forma de realización II-47. Un método para modular la actividad de un blanco biológico que comprende el paso de exponer el blanco biológico a un compuesto de una cualquiera de las formas de realización II-1 a II-24, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente eficaz del mismo.

[00394] Forma de realización II-48. El método de la forma de realización II-47, en donde el blanco biológico se puede seleccionar del grupo que consiste en el inflamasoma NLRP3, IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, IL-33 y las células Th17.

[00395] Forma de realización II-49. Uso de un compuesto de una cualquiera de las formas de realización II-1 a II-24 en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición que es sensible a la inhibición del inflamasoma.

[00396] Forma de realización II-50. Un compuesto de una cualquiera de las formas de realización II-1 a II-24 para usar en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o condición que es sensible a la inhibición del inflamasoma.

[00397] Forma de realización III-1. Un compuesto de la Fórmula If:



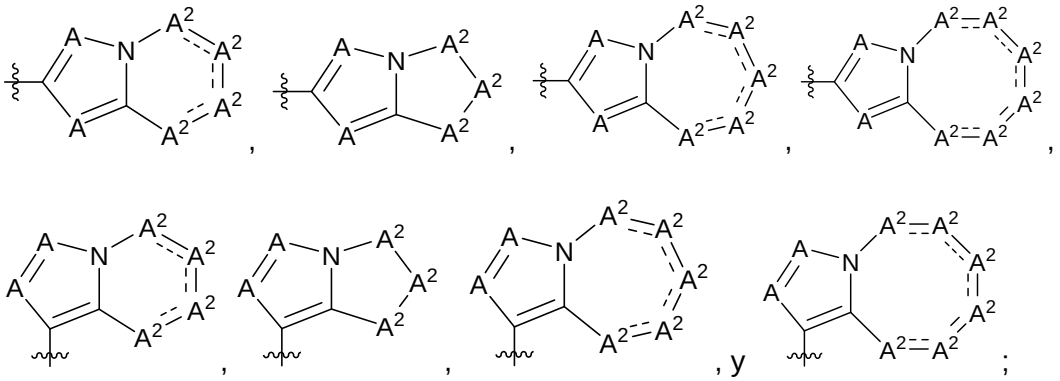
(If)

o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

X^1 es O o S;

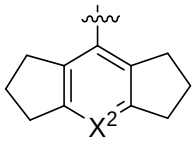
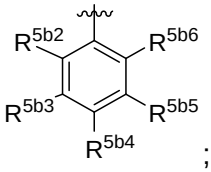
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a1} o N;

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a2}, $C(R^{5a2})_2$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b1};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a1} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$;

cada R^{5a2} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$S(O)_2$-R^6, -COR^6, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} geminales pueden formar un grupo oxo;

R^{5b1} es H, D, halógeno, -CN, -OR^6, o C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, -$C(O)NR^6$, -$C(O)OR^6$; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$;

cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

dos R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; y

R^6 y R^7 son en forma independiente, en cada caso, H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

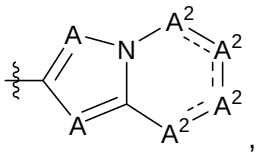
R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

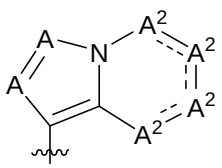
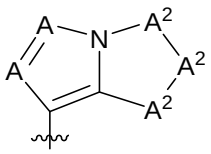
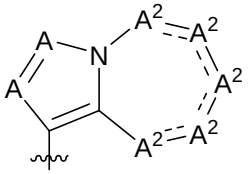
con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$.

[00398] Forma de realización III-2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X^1 es O;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en


,


, 
, y 
;

donde ⎓ representa una unión simple;

cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$ o O;

X^2 es CR^{5b1};

cada R^{5a1} es en forma independiente H o C_1-C_6alquilo; donde C_1-C_6alquilo está opcionalmente sustituido con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$;

cada R^{5a2} es en forma independiente H, halógeno, OH, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo; donde C_1-C_6alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $NH(C_1$-C_6alquilo), $N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$; o

dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, o $-S(O)_2$-R^6; o

dos R^{5a2} geminales pueden formar un grupo oxo;

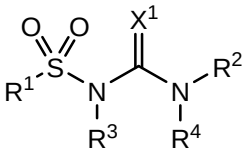
R^{5b1} es H, D, halógeno, o C_1-C_6alquilo;

cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, -CN, $-OR^6$, C_1-C_6alquilo, o C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$; o

dos R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno o C_1-C_6alquilo; y

R^6 y R^7 son en forma independiente, en cada caso, H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquinilo, o arilo; donde C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquinilo, y arilo, están opcionalmente sustituidos con D, halógeno o C_1-C_6alquilo.

[00399] Forma de realización III-3. Un compuesto de la Fórmula Ig:



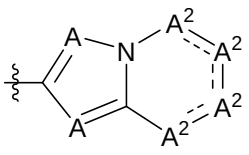
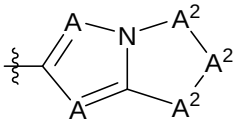
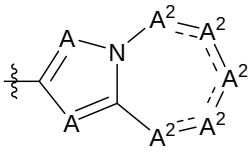
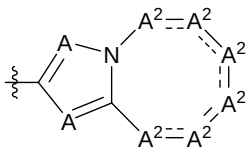
(Ig)

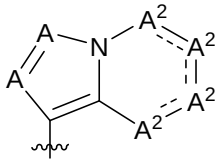
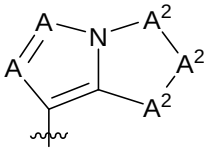
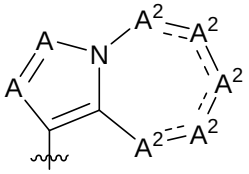
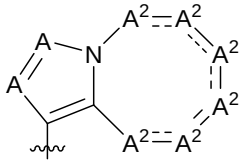
o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

X^1 es O o S;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

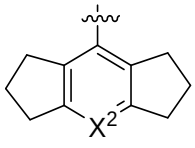
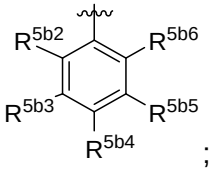

,

,

,

,


,

,

, y

;

donde ---- representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a1} o N;

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a2}, $C(R^{5a2})_2$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b1};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a1} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo,

heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$;

cada R^{5a2} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -$C(O)R^6$, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -$S(O)_2$-R^6; -COR^6, $NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} geminales pueden formar un grupo oxo;

R^{5b1} es H, D, halógeno, -CN, -OR^6, o C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, -$C(O)NR^6$, -$C(O)OR^6$; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$;

cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

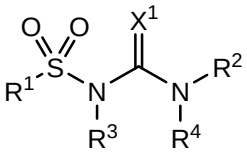
dos R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; y

R^6 y R^7 son en forma independiente, en cada caso, H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$.

[00400] Forma de realización III-4. Un compuesto de la Fórmula Ih:

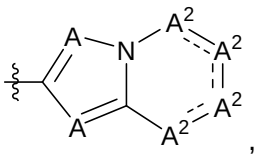
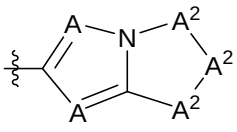
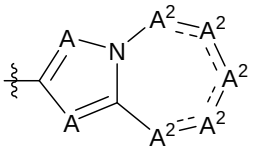
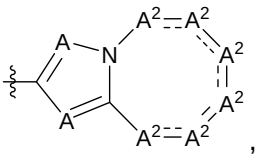
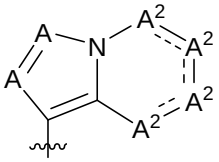
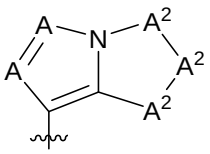
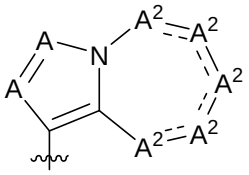
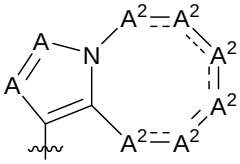

(Ih)

o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

X^1 es O o S;

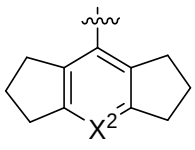
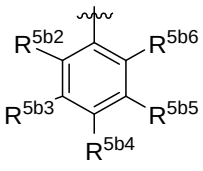
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en


,

,

,

,

,

,

, y

;

donde ⎓ representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a1} o N;

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a2}, $C(R^{5a2})_2$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b1};

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a1} es en forma independiente H, D, halógeno, -OH, -CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, C1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$;

cada R^{5a2} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$C(O)R^6$, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

donde al menos un R^{5a2} es -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo que contiene N, donde C_1-C_6alquilo está sustituido con -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$;

R^{5b1} es H, D, halógeno, -CN, -OR^6, o C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, -$C(O)NR^6$, -$C(O)OR^6$; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$;

cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, o C_2-C_6alquinilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

dos R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; y

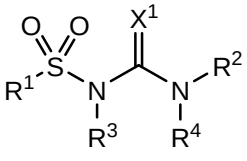
R^6 y R^7 son en forma independiente, en cada caso, H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-

C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$.

[00401] Forma de realización III-5. Un compuesto de la Fórmula Ie:

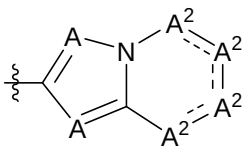
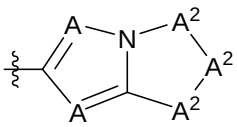
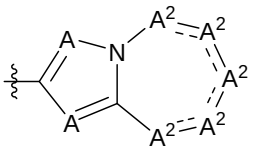
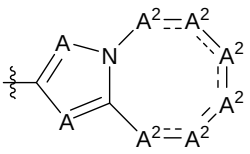

(Ie)

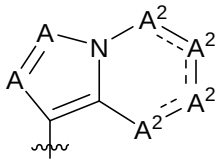
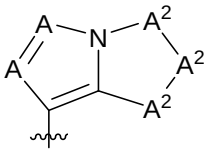
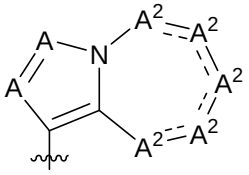
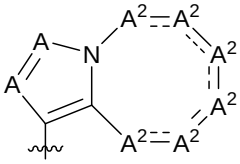
o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

X^1 es O o S;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

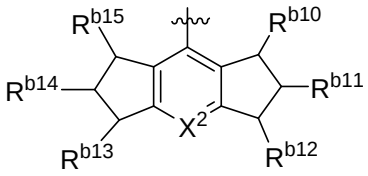
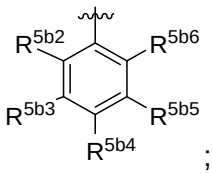

,

,

,

,


,

,

, y

;

donde ---- representa una unión simple o una unión doble siempre que el anillo que comprende uno o más A^2 sea un anillo no aromático;

cada A es en forma independiente CR^{5a1} o N;

cada A^2 es en forma independiente CR^{5a2}, $C(R^{5a2})_2$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

R^2 es  o  ;

X^2 es N o CR^{5b1};

cada R^{b10}, R^{b11}, R^{b12}, R^{b13}, R^{b14}, y R^{b15} es en forma independiente H, -OH, u oxo;

R^3 y R^4 son H;

cada R^{5a1} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, o $-NR^6C(O)R^6$;

cada R^{5a2} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-S(O)_2$-R^6, $-COR^6$, $NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2} geminales pueden formar un grupo oxo;

R^{5b1} es H, D, halógeno, -CN, $-OR^6$, o C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, $-C(O)NR^6$, $-C(O)OR^6$; donde C_1-C_6alquilo y C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), o $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$;

cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, -CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, o C_2-C_6alquinilo;

donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_3-C_8cicloalquilo, y C_2-C_6alquinilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, -CN, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

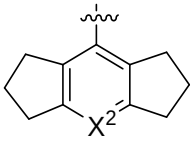
dos R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; y

R^6 y R^7 son en forma independiente, en cada caso, H, D, C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde heterociclilo y heteroarilo contienen 1-5 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_1-C_8alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, C_4-C_8cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OH, -O-C_1-C_6alquilo, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), o -N(C_1-C_6alquilo)$_2$; o

R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos pueden formar heterociclilo o heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O;

con la condición de que cuando el anillo que comprende A y/o A^1 es un imidazol, entonces al menos un A^2 es N, NR^{5a2}, O, S, o S(O)$_2$.

[00402] Forma de realización III-6. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 y III-3 a III-5, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^1 es O.

[00403] Forma de realización III-7. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-6, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es 

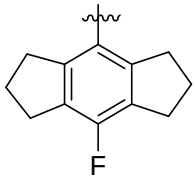
.

[00404] Forma de realización III-8. El compuesto de la Forma de realización III-7, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde X^2 es CR^{5b1}.

[00405] Forma de realización III-9. El compuesto de la Forma de realización III-8, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{5b1} es H, halógeno, o C_1-C_6alquilo.

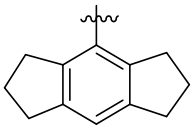
[00406] Forma de realización III-10. El compuesto de la Forma de realización III-8, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{5b1} es H, fluoro, cloro, o metilo.

[00407] Forma de realización III-11. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-10, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde

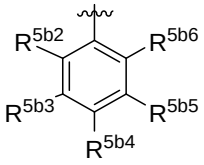
R^2 es 

.

[00408] Forma de realización III-12. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-10, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde

R^2 es 
.

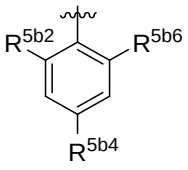
[00409] Forma de realización III-13. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-6, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde

R^2 es 

.

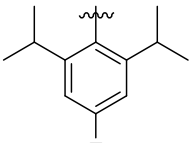
[00410] Forma de realización III-14. El compuesto de la Forma de realización III-13, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-OR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, o C_3-C_8cicloalquilo.

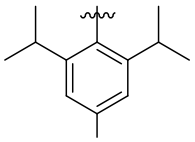
[00411] Forma de realización III-15. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-13, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde

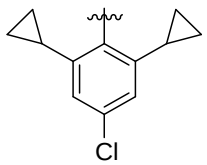
R^2 es 

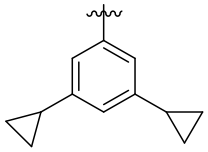
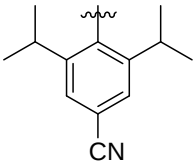
.

[00412] Forma de realización III-16. El compuesto de la Forma de realización III-15, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^{5b2}, R^{5b3}, R^{5b4}, R^{5b5}, y R^{5b6} se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, D, halógeno, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, y -CN.

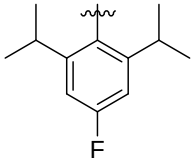
[00413] Forma de realización III-17. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-16, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en 

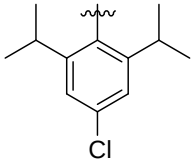
, 

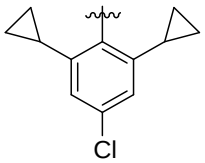
, 

, 
, y 

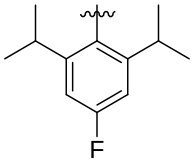
.

[00414] Forma de realización III-18. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-17, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en 

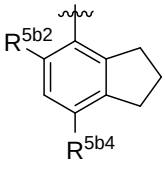
, 

, y 

.

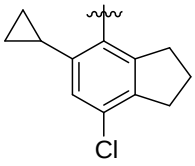
[00415] Forma de realización III-19. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-18, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es 

.

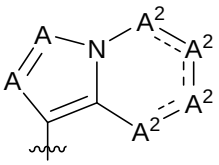
[00416] Forma de realización III-20. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-13, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es 

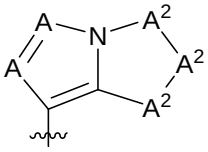
.

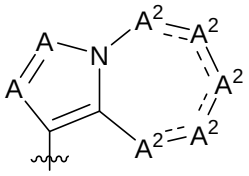
[00417] Forma de realización III-21. El compuesto de la Forma de realización III-20, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^{5b2} y R^{5b4} se selecciona entre el grupo que consiste en H, D, halógeno, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, y -CN.

[00418] Forma de realización III-22. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-20 y III-21, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es 

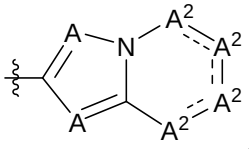
.

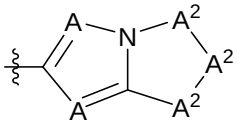
[00419] Forma de realización III-23. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-22, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es 

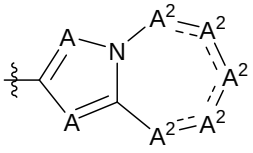
, 

, o 

.

[00420] Forma de realización III-24. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-22, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es 

, 

, o 

.

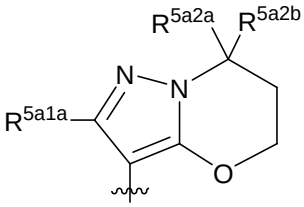
[00421] Forma de realización III-25. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-24, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde un A es CR^{5a1} y el otro A es N.

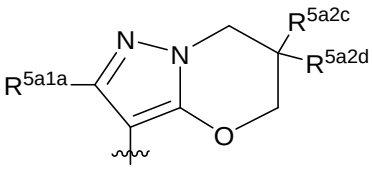
[00422] Forma de realización III-26. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-25, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$, NR^{5a2}, u O.

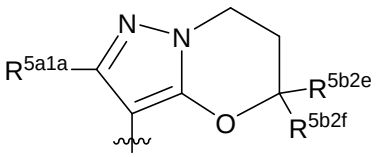
[00423] Forma de realización III-27. El compuesto de la Forma de realización III-26, donde cada R^{5a2} es en forma independiente H, -NHR^6, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo que contiene N, donde C_1-C_6alquilo está sustituido con -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alquilo), o -$N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, y donde el heterociclilo está

opcionalmente sustituido con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alquilo), -$N(C_1$-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$.

[00424] Forma de realización III-28. El compuesto de la Forma de realización III-27, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



,


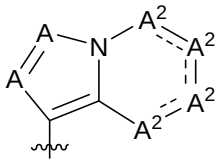
, y


,

donde R^{5a1a} es H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alquilo), -$N(C_1$-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$; y

R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} se seleccionan en forma independiente entre H, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, o heterociclilo que contiene N, donde C_1-C_6alquilo está sustituido con -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alquilo), o -$N(C_1$-C_6alquilo)$_2$, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alquilo), -$N(C_1$-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$.

[00425] Forma de realización III-29. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-23, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde

R^1 es 

.

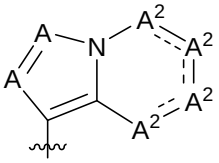
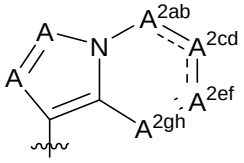
[00426] Forma de realización III-30. El compuesto de la Forma de realización III-29, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde un A es CR^{5a1} y el otro A es N.

[00427] Forma de realización III-31. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-29 a III-30, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$, NR^{5a2}, u O.

[00428] Forma de realización III-32. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-29 a III-30, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^{5a2} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo.

[00429] Forma de realización III-33. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-20 a III-32, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde dos R^{5a2} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

[00430] Forma de realización III-34. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-22, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde

R^1 es  , que es una fórmula de  , donde

A^{2ab} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2a})(R^{5a2b})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2cd} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2c})(R^{5a2d})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2ef} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2e})(R^{5a2f})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$; y

A^{2gh} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2g})(R^{5a2h})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

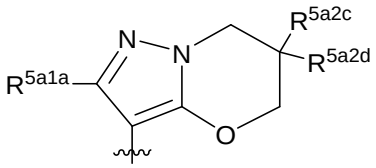
cada R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, y R^{5a2h} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, $-NR^6R^7$, -$C(O)R^6$, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alquilo), -$N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, y R^{5a2h} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos

seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -S(O)$_2$-R^6, -COR^6, $NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, y R^{5a2h} geminales pueden formar un grupo oxo.

[00431] Forma de realización III-35. El compuesto de la Forma de realización III-34, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es.



,

donde R^{5a1a} es H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, o -$NR^6C(O)R^6$;

R^{5a2c} y R^{5a2d} son en forma independiente entre sí H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$C(O)R^6$, -S(O)$_2$-R^6, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

R^{5a2c} y R^{5a2d} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -S(O)$_2$-R^6, -COR^6, $NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

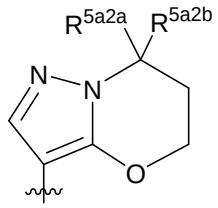
R^{5a2c} y R^{5a2d} pueden formar un grupo oxo.

[00432] Forma de realización III-36. El compuesto de la Forma de realización III-35, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^{5a2c} y R^{5a2d} es

en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo.

[00433] Forma de realización III-37. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-35 a III-36, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{5a2c} y R^{5a2d} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

[00434] Forma de realización III-38. El compuesto de la Forma de realización III-34, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es.



, donde

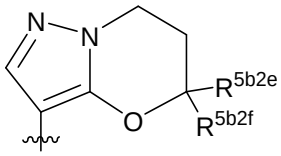
R^{5a2a} y R^{5a2b} son en forma independiente entre sí H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$C(O)R^6$, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alquilo), -$N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

R^{5a2a} y R^{5a2b} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alquilo), -$N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, -$S(O)_2$-R^6, -COR^6, $NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

R^{5a2a} y R^{5a2b} pueden formar un grupo oxo.

[00435] Forma de realización III-39. El compuesto de la Forma de realización III-38, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^{5a2a} y R^{5a2b} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo.

[00436] Forma de realización III-40. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-38 a III-39, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{5a2a} y R^{5a2b} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

[00437] Forma de realización III-41. El compuesto de la Forma de realización III-33, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es. 

, donde

R^{5a2e} y R^{5a2f} son en forma independiente entre sí en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, -NO_2, -SR^6, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, -$C(O)R^6$, -$S(O)_2R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alquilo), -$N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, -$NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

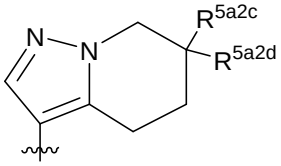
R^{5a2e} y R^{5a2f} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -$NH(C_1$-C_6alquilo), -$N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, -$S(O)_2$-R^6, -COR^6, $NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$; o

R^{5a2e} y R^{5a2f} puede formar un grupo oxo.

[00438] Forma de realización III-42. El compuesto de la Forma de realización III-41, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^{5a2e} y R^{5a2f} es en forma independiente H, halógeno, OH, -OR^6, -NHR^6, −NR^6R^7, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o -CH_2-C_3-C_8cicloalquilo.

[00439] Forma de realización III-43. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-41 a III-42, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{5a2e} y R^{5a2f} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

[00440] Forma de realización III-44. El compuesto de Formas de realización III-34, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es.



, donde

R^{5a2c} y R^{5a2d} son en forma independiente entre sí H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

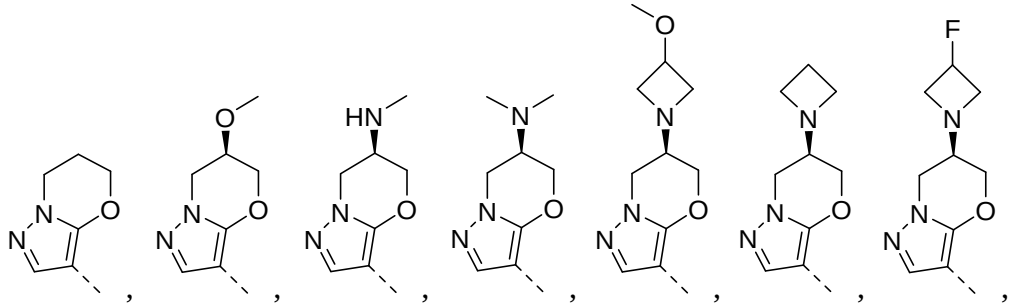
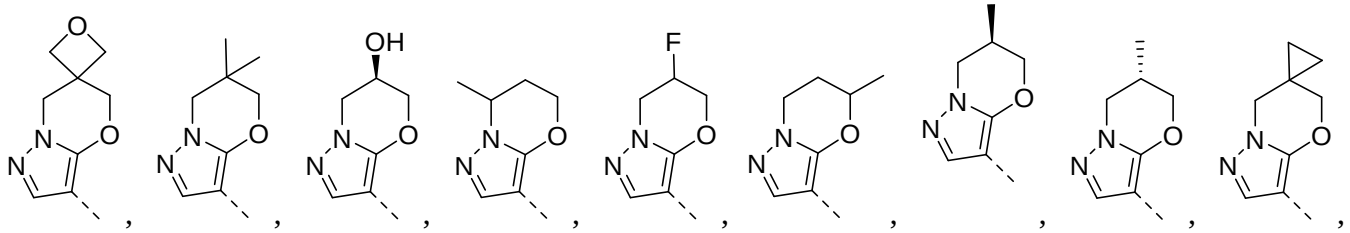
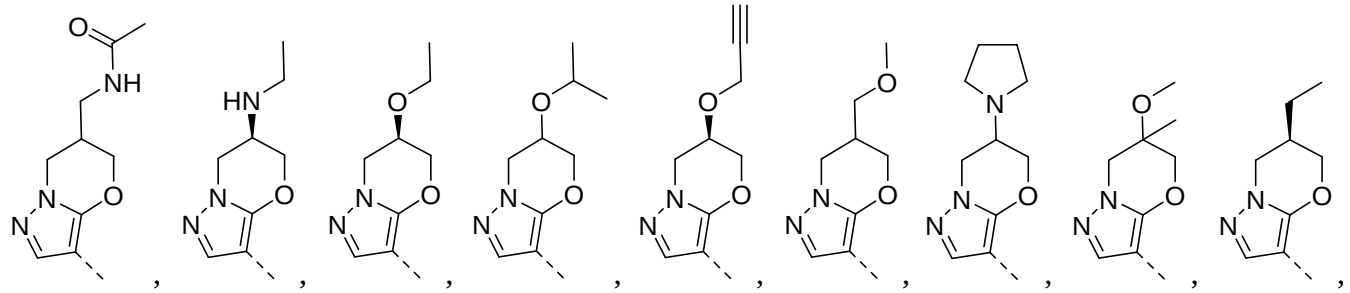
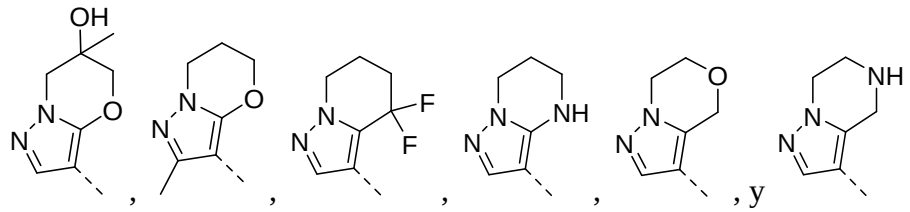
R^{5a2c} y R^{5a2d} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-S(O)_2$-R^6, $-COR^6$, $NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

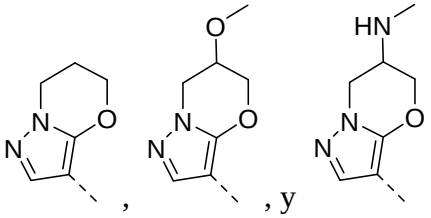
R^{5a2c} y R^{5a2d} pueden formar un grupo oxo.

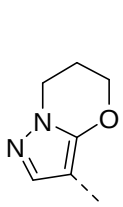
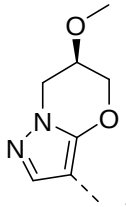
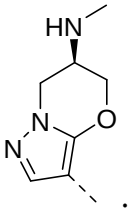
[00441] Forma de realización III-45. El compuesto de la Forma de realización III-44, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R^{5a2c} y R^{5a2d} es en forma independiente H, halógeno, OH, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, C_1-C_6alquilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo.

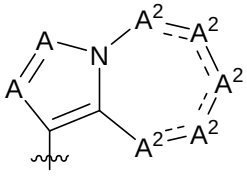
[00442] Forma de realización III-46. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-44 a III-45, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{5a2c} y R^{5a2d} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo.

[00443] Forma de realización III-47. El compuesto de la Forma de realización III-29, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 se selecciona entre

el grupo que consiste en  ,  ,  ,  , y .

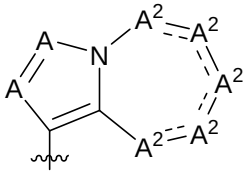
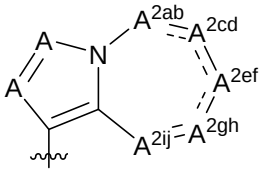
[00444] Forma de realización III-48. El compuesto de la Forma de realización III-29, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en  , , y .

[00445] Forma de realización III-49. El compuesto de la Forma de realización III-29, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  , y  .

[00446] Forma de realización III-50. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-22, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es  .

[00447] Forma de realización III-51. El compuesto de la Forma de realización III-50, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde uno A es CR^{5a1} y el otro A es N.

[00448] Forma de realización III-52. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-50 a III-51, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$, NR^{5a2}, o O.

[00449] Forma de realización III-53. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-22, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es  , que es una fórmula de  , donde.

A^{2ab} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2a})(R^{5a2b})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2cd} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2c})(R^{5a2d})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2ef} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2e})(R^{5a2f})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$; y

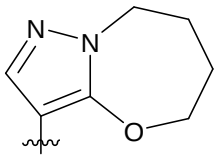
A^{2gh} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2g})(R^{5a2h})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2ij} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2i})(R^{5a2j})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

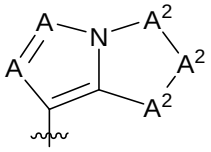
cada R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, R^{5a2h}, R^{5a2i}, y R^{5a2j} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo)$_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, R^{5a2h}, R^{5a2i}, y R^{5a2j} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo)$_2$, $-S(O)_2$-R^6, $-COR^6$, $NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, R^{5a2h}, R^{5a2i}, y R^{5a2j} geminales pueden formar un grupo oxo.

[00450] Forma de realización III-54. El compuesto de la Forma de realización III-50, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es 

.

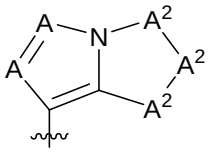
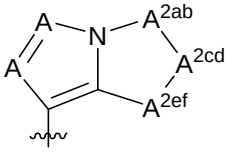
[00451] Forma de realización III-55. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-22, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es 

.

[00452] Forma de realización III-56. El compuesto de la Forma de realización III-55, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde uno A es CR^{5a1} y el otro A es N.

[00453] Forma de realización III-57. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-55 a III-56, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$, NR^{5a2}, o O.

[00454] Forma de realización III-58. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-22, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde

R^1 es  ., que es una fórmula de  ., donde.

A^{2ab} se selecciona entre $C(R^{5a2a})(R^{5a2b})$, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

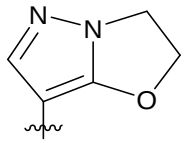
A^{2cd} se selecciona entre $C(R^{5a2c})(R^{5a2d})$, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2ef} se selecciona entre $C(R^{5a2e})(R^{5a2f})$, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$; y

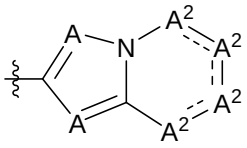
cada R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-S(O)_2$-R^6, $-COR^6$, $NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $-NR^6C(O)NR^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$; o

dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, y R^{5a2f} geminales pueden formar un grupo oxo.

[00455] Forma de realización III-59. El compuesto de la Forma de realización III-55, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es  .

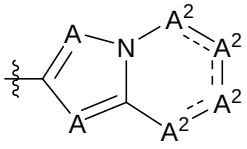
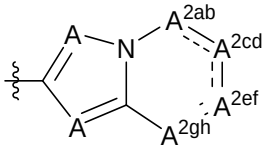
[00456] Forma de realización III-60. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-22, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde

R^1 es  .

[00457] Forma de realización III-61. El compuesto de la Forma de realización III-60, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde uno A es CR^{5a1} y el otro A es N.

[00458] Forma de realización III-62. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-60 a III-61, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde cada A^2 es en forma independiente $C(R^{5a2})_2$, NR^{5a2}, u O.

[00459] Forma de realización III-63. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-22, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde

R^1 es  ., que es una fórmula de  ., donde

A^{2ab} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2a})(R^{5a2b})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2cd} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2c})(R^{5a2d})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

A^{2ef} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2e})(R^{5a2f})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$; y

A^{2gh} se selecciona entre CR^{5a2}, $C(R^{5a2g})(R^{5a2h})$, N, NR^{5a2}, O, S, o $S(O)_2$;

cada R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, y R^{5a2h} es en forma independiente H, D, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, $-SR^6$, $-OR^6$, $-NHR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6$, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo; donde C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alquenilo, C_4-C_8cicloalquenilo, C_2-C_6alquinilo, C_3-C_8cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y $-CH_2$-C_3-C_8cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con D, -CN, halógeno, C_1-C_6alquilo, $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6alquilo), $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$, $-NR^6C(O)OR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)NR^6$, $-NR^6C(O)R^6$, o $-NR^6S(O)_2R^6$ o

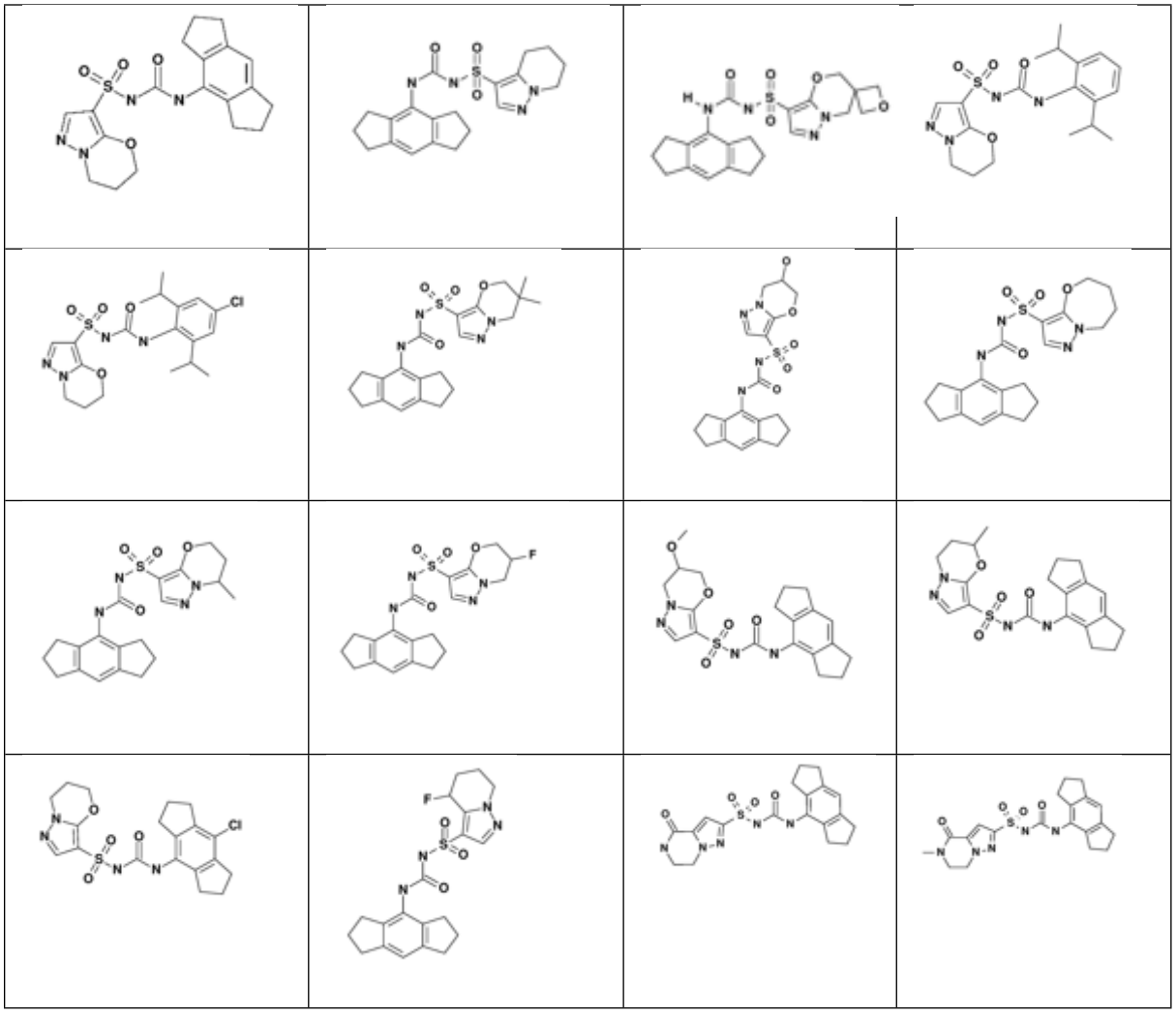
dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, y R^{5a2h} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar C_3-C_8cicloalquilo o heterociclilo; donde el heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos

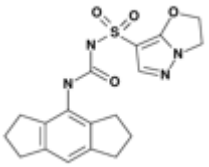
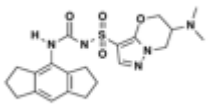
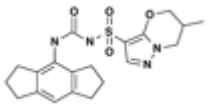
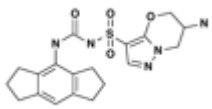
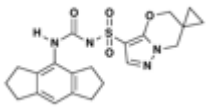
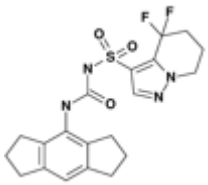
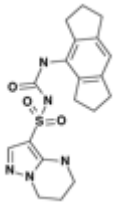
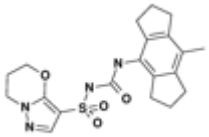
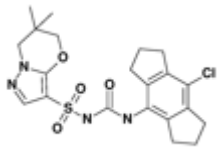
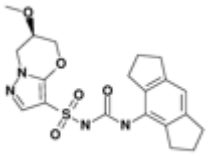
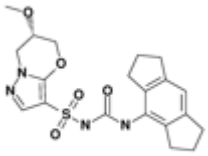
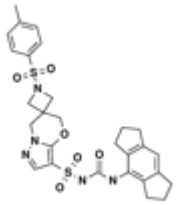
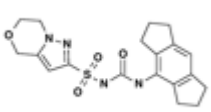
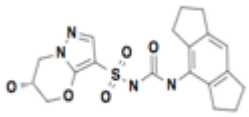
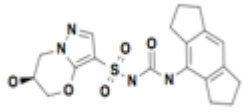
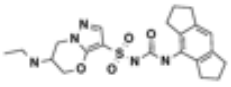
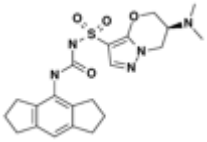
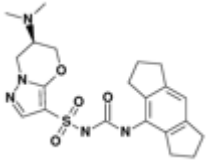
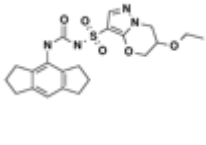
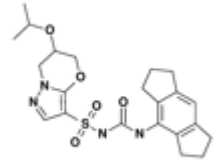
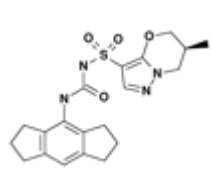
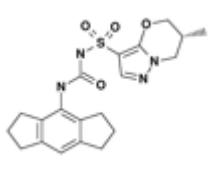
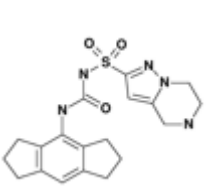
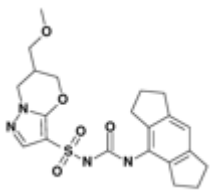
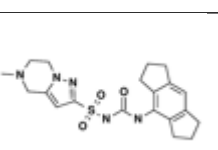
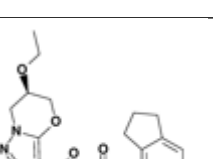
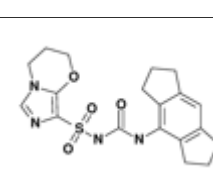
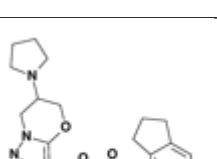
seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, P y O; donde C_3-C_8cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con D, halógeno, C_1-C_6alquilo, -OR^6, -NH_2, -NH(C_1-C_6alquilo), -N(C_1-C_6alquilo)$_2$, -$S(O)_2$-R^6, -COR^6, $NR^6C(O)OR^6$, -$NR^6C(O)R^6$, -$NR^6C(O)NR^6$, o -$NR^6S(O)_2R^6$ o

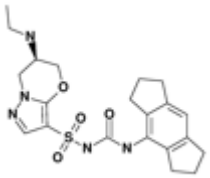
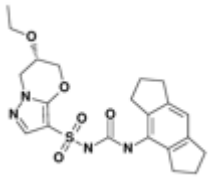
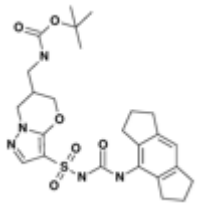
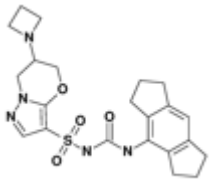
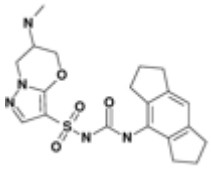
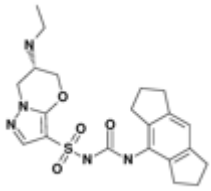
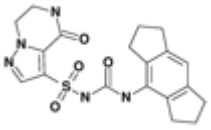
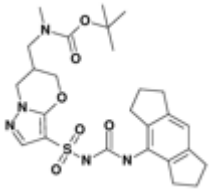
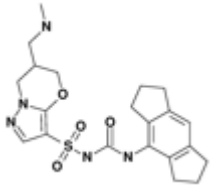
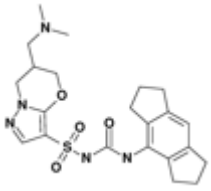
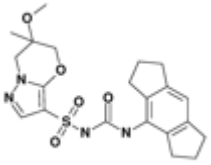
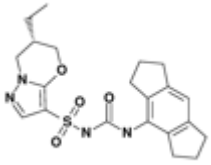
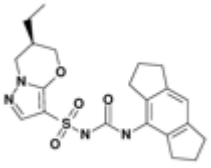
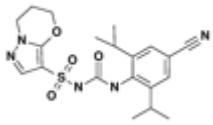
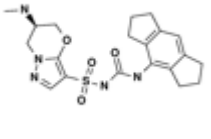
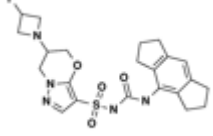
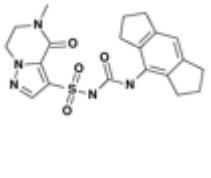
dos R^{5a2a}, R^{5a2b}, R^{5a2c}, R^{5a2d}, R^{5a2e}, R^{5a2f}, R^{5a2g}, y R^{5a2h} geminales pueden formar un grupo oxo.

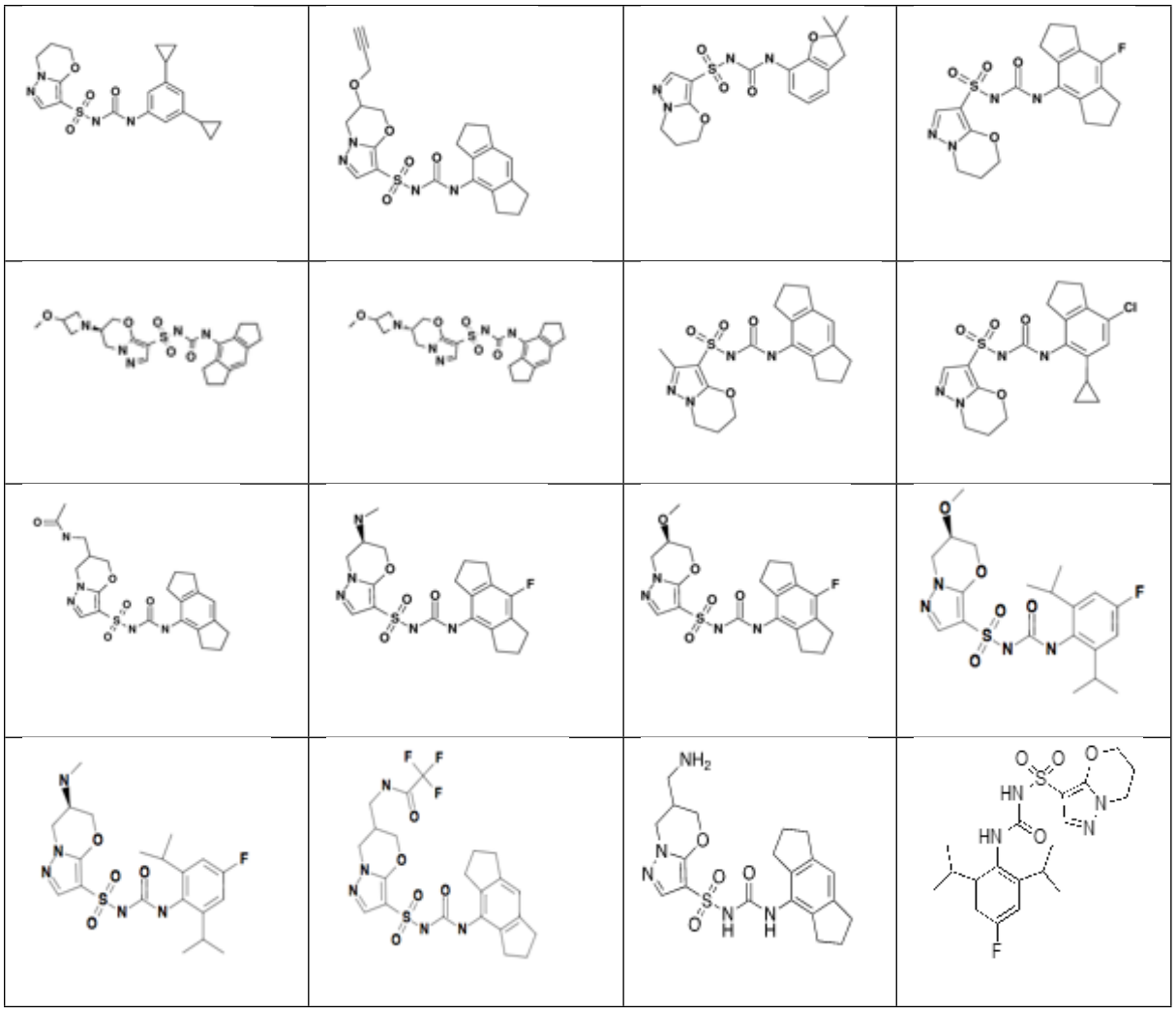
[00460] Forma de realización III-64. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización III-1 a III-63, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde ⎓ son enlaces simples en el anillo que comprende A^2, formando así un anillo saturado.

[00461] Forma de realización III-65. Un compuesto, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado entre el grupo que consiste en

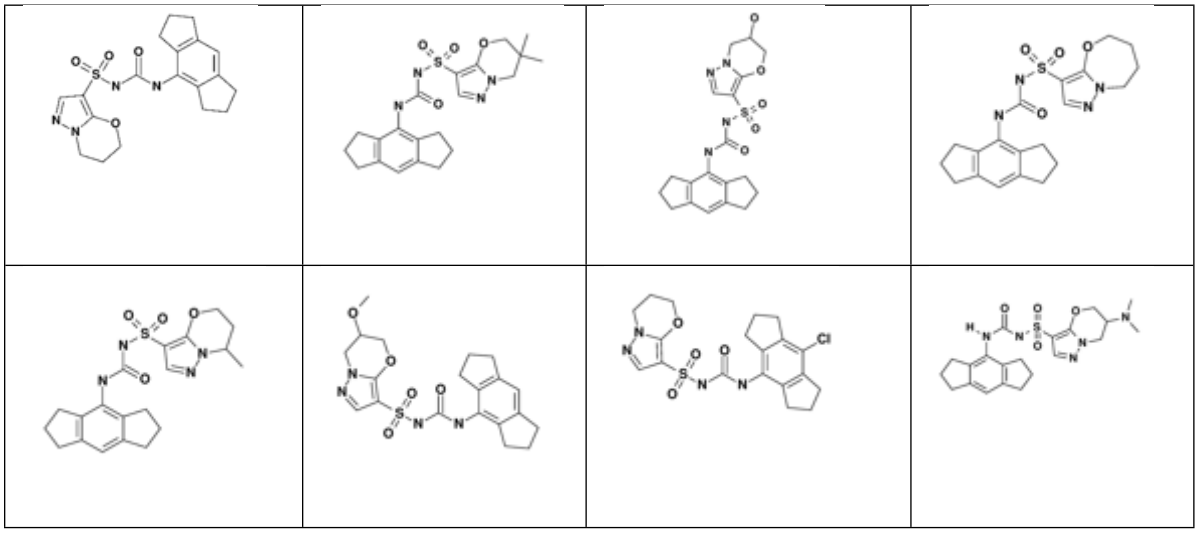


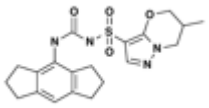
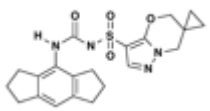
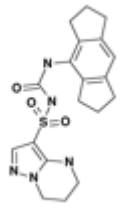
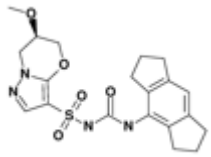
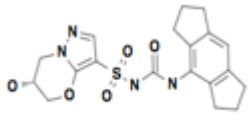
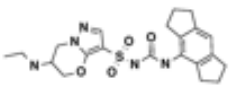
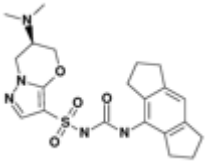
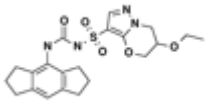
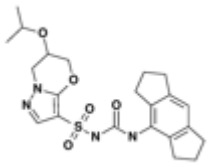
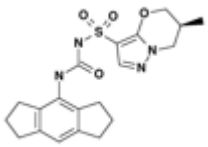
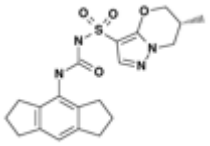
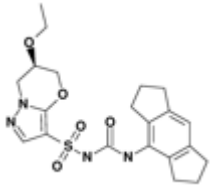
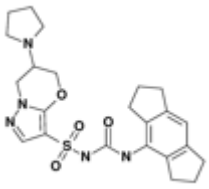
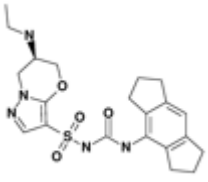
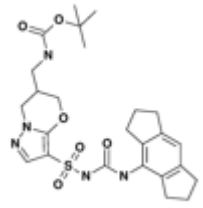
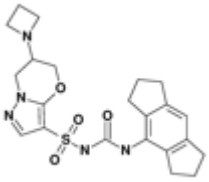
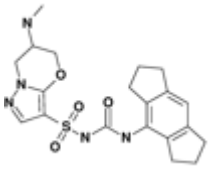
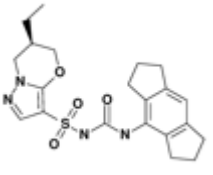
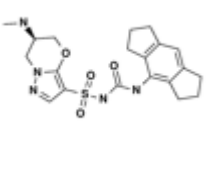
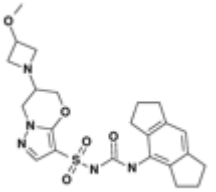
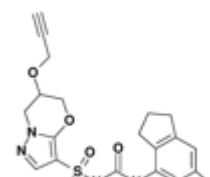
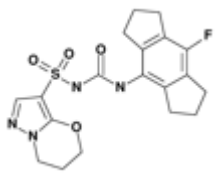
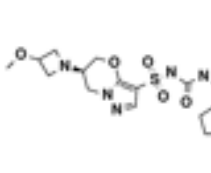
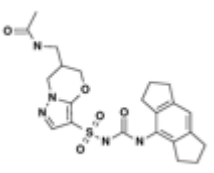
			
			
			
			
			
			
			

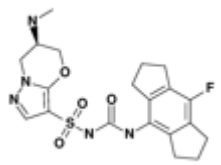
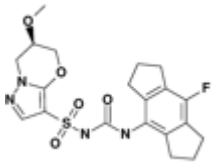
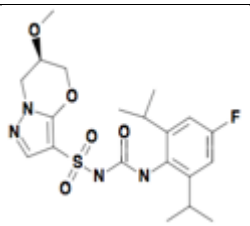
			
			
			
			
			



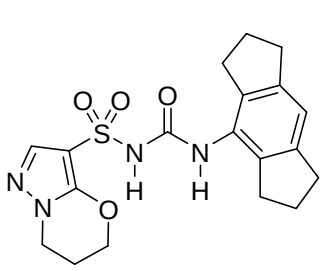
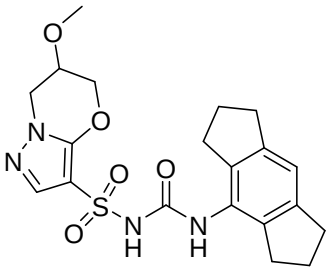
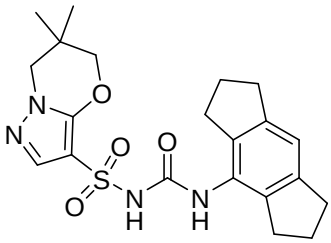
[00462] Forma de realización III-66. Un compuesto, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado entre el grupo que consiste en

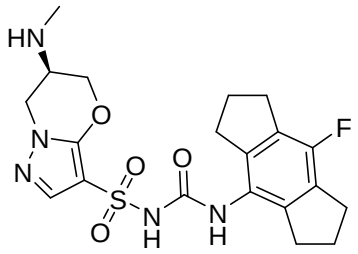
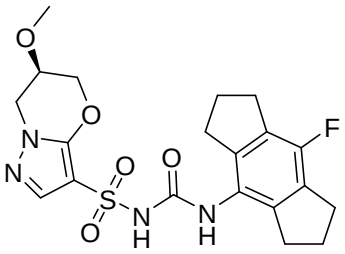
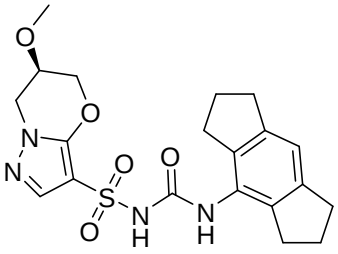


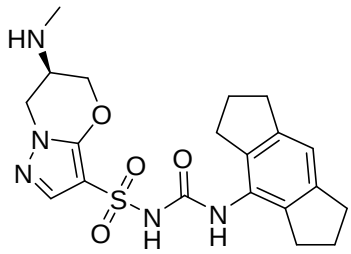
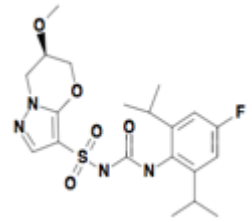
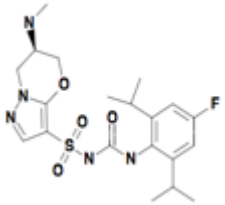
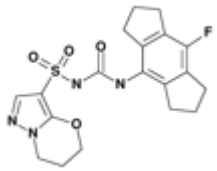
			
			
			
			
			
			
			

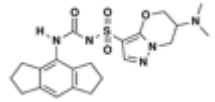
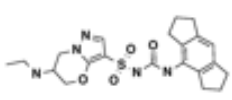
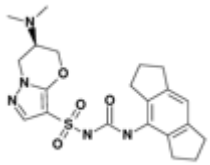
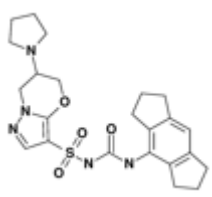
[00463] Forma de realización III-67. Un compuesto, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado entre el grupo que consiste en

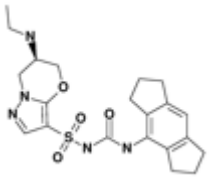
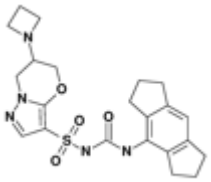
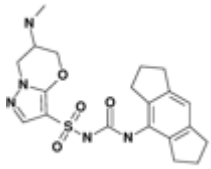
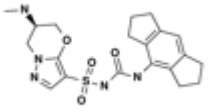
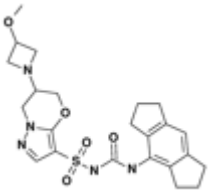
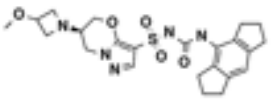
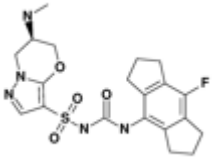
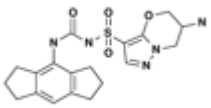
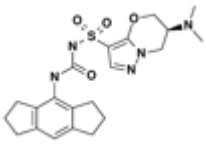
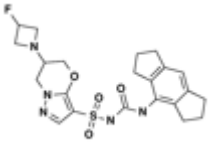
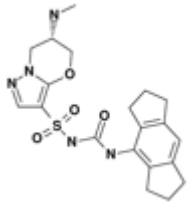
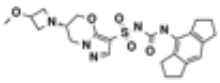
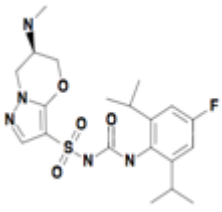
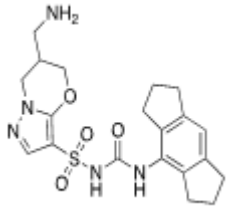
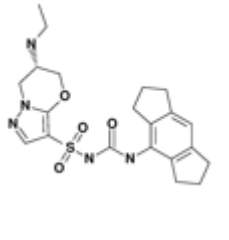
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  , y  .

[00464] Forma de realización III-68. Un compuesto, o una sal, fármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado entre el grupo que consiste en

[00465] Forma de realización III-69. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las formas de realización III-1 a III-68, o una sal, profármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[00466] Forma de realización III-70. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno, o condición que es sensible a la inhibición del inflamasoma, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las formas de realización III-1 a III-68, o

una sal, profármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para de esa manera tratar o prevenir la enfermedad, el trastorno o la condición en un sujeto que lo requiere.

[00467] Forma de realización III-71. El método de la forma de realización III-70, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una que es sensible a la inhibición de la activación del inflamasoma NLRP3.

[00468] Forma de realización III-72. El método de la forma de realización III-70 o III-71, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es sensible a la modulación de una o más de IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, IL-33 y de las células Th17.

[00469] Forma de realización III-73. El método de la forma de realización III-70 o III-71, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es sensible a la modulación de una o más de IL-1β e IL-18.

[00470] Forma de realización III-74. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema inmunológico.

[00471] Forma de realización III-75. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición de origen inflamatorio o una enfermedad, trastorno o condición de origen autoinmunológico.

[00472] Forma de realización III-76. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del hígado.

[00473] Forma de realización III-77. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición de los pulmones.

[00474] Forma de realización III-78. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición de la piel.

[00475] Forma de realización III-79. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema cardiovascular.

[00476] Forma de realización III-80. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es un cáncer, tumor u otra malignidad.

[00477] Forma de realización III-81. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema renal.

[00478] Forma de realización III-82. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del tracto gastrointestinal.

[00479] Forma de realización III-83. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema respiratorio.

[00480] Forma de realización III-84. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema endócrino.

[00481] Forma de realización III-85. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición es una enfermedad, trastorno o condición del sistema nervioso central (SNC).

[00482] Forma de realización III-86. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-73, en donde la enfermedad, el trastorno o la condición se selecciona del grupo que consiste en inflamación constitutiva, los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por 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), hiperinmunoglobulinemia D, síndrome de fiebre periódica (HIDS), deficiencia del antagonista del receptor de interleuquina 1 (DIRA), síndrome de Majeed, artritis piogénica, pioderma gangrenoso y acné (PAPA), haploinsuficiencia de A20 (HA20), artritis granulomatosa pediátrica (PGA), deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 y desregulación inmunológica (PLAID), autoinflamación asociada con PLCG2, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunológica (APLAID), anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de células B, fiebres periódicas, retraso del desarrollo (SIFD), síndrome de Sweet,

osteomielitis no bacteriana crónica (CNO), osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO) y sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, síndrome de osteitis (SAPHO), enfermedades autoinmunológicas que incluyen esclerosis múltiple (MS), diabetes de tipo I, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, síndrome de Schnitzler, enfermedades respiratorias, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma resistente a esteroides, asbestosis, silicosis, fibrosis quística, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de neuronas motoras, enfermedad de Huntington, malaria cerebral, daño cerebral por meningitis neumocóccica, enfermedades metabólicas, diabetes de tipo II, aterosclerosis, obesidad, gota, seudogota, enfermedad ocular, enfermedad del epitelio ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), infección de la córnea, uveítis, sequedad ocular, enfermedad renal, enfermedad renal crónica, nefropatía por oxalato, nefropatía diabética, enfermedad hepática, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, reacciones inflamatorias en la piel, hipersensibilidad por contacto, quemadura solar, reacciones inflamatorias en las articulaciones, osteoartritis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de inicio en el adulto, policondritis con recaída, infecciones virales, infección por virus alfa,infección por virus Chikungunya, 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 de la piel que producen quistes, cánceres, metástasis de cáncer de pulmón, cánceres pancreáticos, cánceres gástricos, síndrome mielodisplásico, leucemia, polimiositis, ataque cerebral, infarto de miocardio, enfermedad de injerto contra huésped, hipertensión, colitis, infección por helmintos, infección bacteriana, aneurisma de aorta abdominal, curado de heridas, depresión, estrés psicológico, pericarditis, síndrome de Dressler, daño por isquemia y reperfusión, y cualquier enfermedad en la cual se ha determinado que un individuo porta una mutación en la línea germinal o somática no silenciosa en NLRP3.

[00483] Forma de realización III-87. El método de la forma de realización III-86, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en una infección bacteriana, una infección viral, una infección fúngica, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad celíaca, colitis, hiperplasia intestinal, cáncer, síndrome metabólico, obesidad, artritis reumatoide, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad de hígado graso, fibrosis hepática, enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[00484] Forma de realización III-88. El método de la forma de realización III-87, en donde el trastorno es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[00485] Forma de realización III-89. El método de una cualquiera de las formas de realización III-70 a III-88, en donde el tratamiento o la prevención de la enfermedad, el trastorno o la condición se realiza en un mamífero.

[00486] Forma de realización III-90. El método de la forma de realización III-89, en donde el mamífero es un sujeto humano.

[00487] Forma de realización III-91. Un método para modular la actividad de un blanco biológico que comprende el paso de exponer el blanco biológico a un compuesto de una cualquiera de las formas de realización III-1 a III-68, o una sal, profármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

[00488] Forma de realización III-92. El método de la forma de realización III-91, en donde el blanco biológico se puede seleccionar del grupo que consiste en el inflamasoma NLRP3, IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, IL-33 y las células Th17.

[00489] Forma de realización III-93. El método de la forma de realización III-91, en donde el blanco biológico se puede seleccionar del grupo que consiste en IL-1β e IL-18.

[00490] Forma de realización III-94. Un método para inhibir la activación de un inflamasoma que comprende el paso de exponer el blanco biológico a un compuesto de una cualquiera de las formas de realización III-1 a III-68, o una sal, profármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

[00491] Forma de realización III-95. El método de la forma de realización III-94, en donde el inflamasoma es inflamasoma NLRP3.

[00492] Forma de realización III-96. El método de la forma de realización III-94 o III-95, en donde la inhibición del inflamasoma está asociada con una o más de IL-6, IL-1β, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-37, IL-22, IL-33 y células Th17.

[00493] Forma de realización III-97. El método de la forma de realización III-96, en donde la inhibición del inflamasoma está asociada con una o más de IL-1β e IL-18.

[00494] Forma de realización III-98. Uso de un compuesto de una cualquiera de las formas de realización III-1 a III-68, o una sal, profármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición que es sensible a la inhibición del inflamasoma.

[00495] Forma de realización III-99. Un compuesto de una cualquiera de las formas de realización III-1 a III-68, o una sal, profármaco, solvato, hidrato, isómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o condición que es sensible a la inhibición del inflamasoma.

Ejemplos

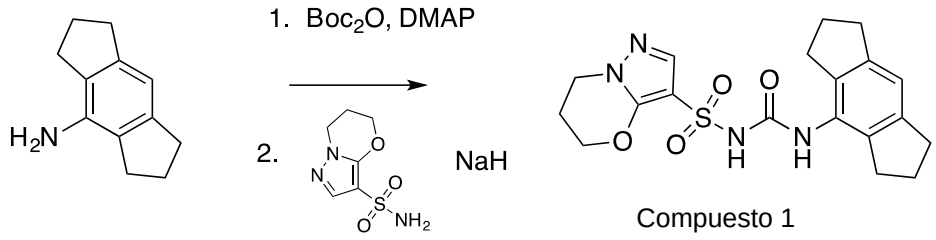
[00496] Los siguientes ejemplos se proveen para ilustrar la presente descripción, y no deben interpretarse como limitantes de la misma. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes se expresan en peso, a menos que se indique de otra forma. Las abreviaturas de los ejemplos se indican más adelante.

Abreviaturas

aq.	acuoso
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
min	minutos
mL	mililitro
mmol	milimol
MeOH	metanol
NMR	resonancia magnética nuclear
sat.	saturado
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto 1. (N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida)

Método A:



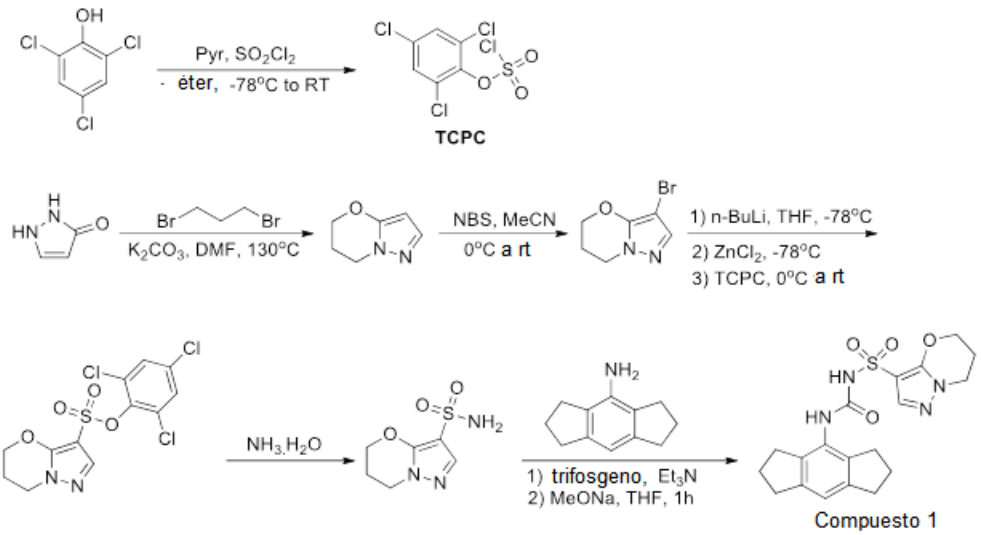
Compuesto 1

[00497] Se disolvió N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,517 mmol, 0,063 g) en THF (1,5ml) y luego se agregó lentamente una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (0,492 mmol, 0,113 ml) en THF (1,5ml). Luego de agitar durante algunos minutos, se agregó una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (0,492 mmol, 0,085 g) en THF (1ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 30 min. Al mismo tiempo, se trató 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (0,492 mmol, 100 mg) en THF (1ml) con hidruro de sodio (0,492 mmol, 0,018 g) y se dejó en agitación durante 30 min. En este momento se mezclaron las dos soluciones y se dejó en agitación durante 18 h.

[00498] La reacción luego se detuvo con NH_4Cl sat.(10ml) y se diluyó con EtOAc (10ml). Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (10ml). Los extractos orgánicos combinados luego se lavaron con agua (10ml) y se concentraron. El sólido resultante se suspendió en MeOH (5ml), se retiró por filtración, y el material filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (10-40% MeCN:NH_3 ac. 10mM). Las fracciones purificadas se combinaron y se concentraron para dar N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Compuesto 1) (3,5 mg, 1,768%) como un sólido blanco. $[M+H]^+$ Hallado 403.

[00499] ^{1}H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 7,67 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,42 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,74-2,71 (m, 4H), 2,74-2,71 (m, 4H), 2,31-2,25 (m, 3H), 2,31-2,25 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 6H), 2,08-2,00 (m, 6H).

Método B:



Preparación de TCPC

[00500] Una solución de 2,4,6-tricloro-fenol (50 g, 250 mmol) y piridina (20,5 ml, 250 mmol) en éter (800 ml) se enfrió a -78 °C bajo N_2. Luego de enfriar, se formaron sólidos en la mezcla. A la mezcla se agregó lentamente SO_2Cl_2 (21 ml, 250 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se enjuagó con éter (300 ml). La solución de éter se concentró a menos de 40 °C. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (hexano ~ PE) para dar **TCPC** (55 g, rendimiento 75%) como un aceite incoloro.

[00501] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,45 (s, 2H).

Paso 1

[00502] Se calentaron 1,2-Dihidro-pirazol-3-ona (4,0 g, 47,6 mmol) y K_2CO_3 (23,0 g, 166,7 mmol) a 130 °C en DMF (80 ml). Se agregó 1,3-Dibromopropano (11,6 g, 57,1 mmol) y la mezcla se calentó durante 3 hrs y luego se concentró. El residuo se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EA (50 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/2) para dar 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (3,0 g, rendimiento: 51%) como un aceite amarillo.

[00503] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,28 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,29-2,22 (m, 2H).

Paso 2

[00504] Se agregó en porciones NBS (4,4 g, 24,7 mmol) a una solución de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (3,0 g, 24,3 mmol) en MeCN (40 ml) a 0 ºC y la reacción se agitó durante 2 hrs. a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se purificó mediante una columna en fase reversa (5% - 95% MeCN en H_2O) para dar 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (3,6 g, rendimiento: 74%) como un sólido amarillo.

[00505] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,30 (s, 1H), 4,36 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,17 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H).

Paso 3

[00506] A una solución de 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (1,8 g, 8,9 mmol) en THF seco (15 ml) se agregó lentamente n-BuLi en hexano (2,5 M, 3,5 ml, 8,9 mmol) a -78ºC bajo N_2. Después de agitar con enfriamiento durante 20 min, se agregó lentamente $ZnCl_2$ en éter (1 M, 8,9 ml, 8,9 mmol) a esta temperatura. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Luego se agregó TCPC (2,6 g, 8,9 mmol) a 0ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se detuvo con una solución saturada de NH_4Cl (10 ml) y se particionó entre agua (80 ml) y EA (80 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para éster crudo como un aceite amarillo el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 4

[00507] Una mezcla de 2,4,6-tricloro-feniléster de ácido 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (crudo, ~8,9 mmol), NH_4OH (10 ml) y THF (10 ml) se agitó a 60ºC durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida hasta que quedaban 10 ml de líquido. La solución restante se acidificó con HCl 1 N a pH = 5 y se particionó entre EA (10 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se purificó mediante una columna en fase reversa (MeCN/H_2O) para dar amida de ácido 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (650 mg, rendimiento: 36% en 2 pasos) como un sólido amarillo claro.

[00508] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ = 7,47 (s, 1H), 7,09 (brs, 2H), 4,40 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,25 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H). MS: m/z 203,9 ($M+H^+$).

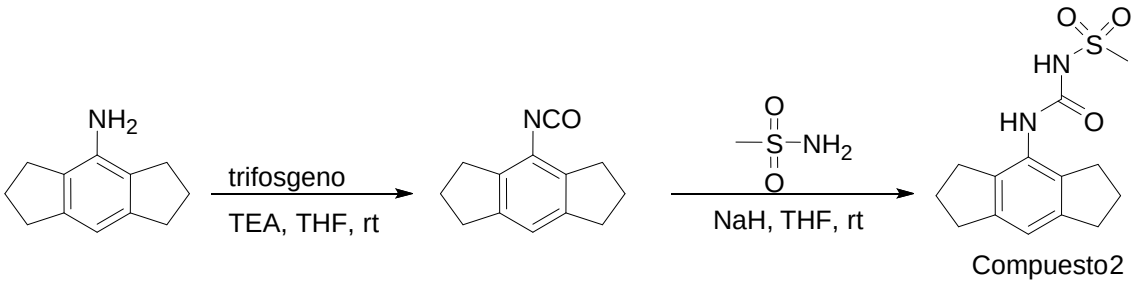
Paso 5

[00509] A una solución de amida de ácido 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (120 mg, 0,6 mmol) en THF (10 ml) se agregó MeONa (40 mg, 0,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos para dar una suspensión de sal de sodio.

[00510] En otro recipiente, a una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (110 mg, 0,6 mmol) y TEA (120 mg, 1,2 mmol) en THF (10 ml), se agregó trifosgeno (120 mg, 0,4 mmol) en una porción y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 20 minutos. La mezcla de reacción luego se filtró. El material filtrado se agregó a la suspensión de sal de sodio anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de esto, la solución de reacción se particionó entre EA (60 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se acidificó a pH=5 con HCl concentrado y se extrajo con EA (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta que apareció un sólido blanco. El sólido formado se recogió mediante filtración y se secó para dar N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (57 mg, rendimiento: 22%) como un sólido blanco.

[00511] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ = 10,46 (brs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,42 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,25 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 4H). MS: m/z 403,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 2. N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)metansulfonamida:



Compuesto2

[00512] A una solución de metansulfonamida (95 mg, 1,0 mmol) en THF (5 ml) se agregó NaH (60%, 45 mg, 1,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min para dar una suspensión de sal de sodio.

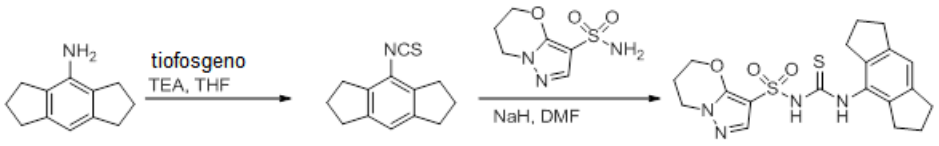
[00513] A una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (173 mg, 1,0 mmol) y TEA (0,5 ml, 3,5 mmol) en THF (10 ml) se agregó trifosgeno (120 mg, 0,4 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 20 min. La mezcla de reacción luego se filtró. El material

filtrado se agregó a la suspensión de sal de sodio anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de esto, la solución de reacción se particionó entre acetato de etilo (50 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se filtró y se acidificó a pH = 5 con HCl ac. (1N). El sólido formado se recogió mediante filtración y se secó para dar N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)metansulfonamida (130 mg, rendimiento: 44%) como un sólido blanco.

[00514] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,19 (brs, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,03-1,94 (m, 4H). MS: m/z 295,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 3: Síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamotioil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida

[00515] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamotioil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida.



Paso 1

[00516] A una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (350 mg, 2 mmol) en THF (20 ml) se agregó tiofosgeno (233 mg, 2 mmol) y TEA (612 mg, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó al vacío. El residuo se diluyó en $NaHCO_3$ saturado (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EA (50 ml ×3). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar 4-isotiocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indaceno como un producto crudo el cual se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2

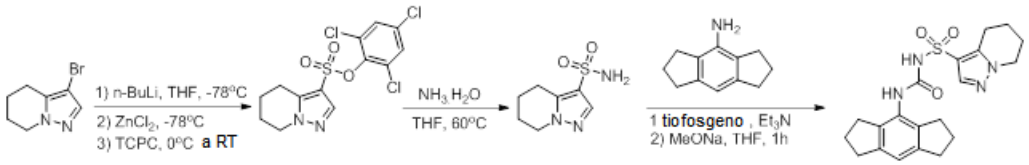
[00517] A una solución de amida de ácido 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfónico (60 mg, 0,3 mmol) en DMF (5 ml) se agregó 4-isotiocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indaceno (64,5 mg, 0,3 mmol) y NaH (60% en aceite mineral, 24 mg, 0,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs (monitoreo mediante LC-MS) y se detuvo mediante H_2O (20 ml). La mezcla se acidificó mediante HCl 1 M a pH = 3 y se extrajo con EA (20 ml ×3). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante pre-HPLC para dar N-((1,2,3,5,6,7-

hexahidro-s-indacen-4-il)carbamotioil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (30 mg, rendimiento: 24,2%) como un sólido blanco.

[00518] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ = 7,62 (s, 1H), 7,21-6,96 (m, 2H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,11-4,08 (m, 2H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,63-2,58 (m, 4H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 4H). MS: m/z 417,0 ($M-H^+$).

Ejemplo 4: Síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfonamida:

[00519] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfonamida.



Paso 1

[00520] A una solución de 3-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridina (1 g, 5 mmol) en THF seco (10 ml) se agregó n-BuLi en hexano (2,5 M, 2 ml, 5 mmol) lentamente a -78 ºC bajo N_2. Luego de agitar con refrigeración durante 20 min, se agregó lentamente $ZnCl_2$ en éter (1 M, 5 ml, 5 mmol) a esta temperatura. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. TCPC (1,8 g, 5 mmol) luego se agregó y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El reactivo se particionó entre agua (80 ml) y EA (80 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 2,4,6-tricloro-feniléster de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfónico crudo como un gel amarillo que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 2

[00521] Una mezcla de 2,4,6-tricloro-feniléster de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfónico (crudo, ~5 mmol), $NH_3.H_2O$ (15 ml) y THF (15 ml) se agitó a 60 ºC durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida. La solución restante se acidificó con HCl 1 N a pH = 5 y se particionó entre EA (15 ml) y agua (70 ml). La fase acuosa se purificó mediante una columna en fase reversa para dar amida de ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfónico (270 mg, rendimiento: 27% en 2 pasos) como un sólido amarillo.

[00522] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ = 7,62 (s, 1H), 7,15 (brs, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 2H). MS: m/z 201,9 ($M+H^+$).

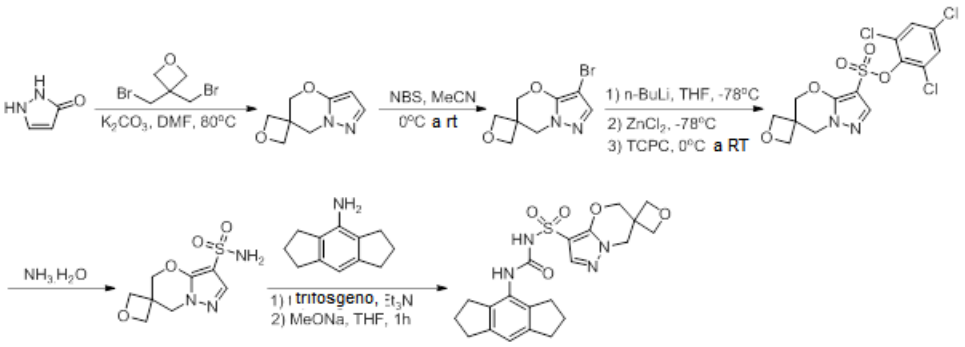
Paso 3

[00523] Este paso es similar al procedimiento general para N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1).

[00524] H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 10,54 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,09 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 1,98-1,90 (m, 6H), 1,82-1,78 (m, 2H). MS: m/z 401,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 5: Síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5',7'-dihidroespiro[oxetan-3,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina]-3'-sulfonamida

[00525] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5',7'-dihidroespiro[oxetan-3,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina]-3'-sulfonamida

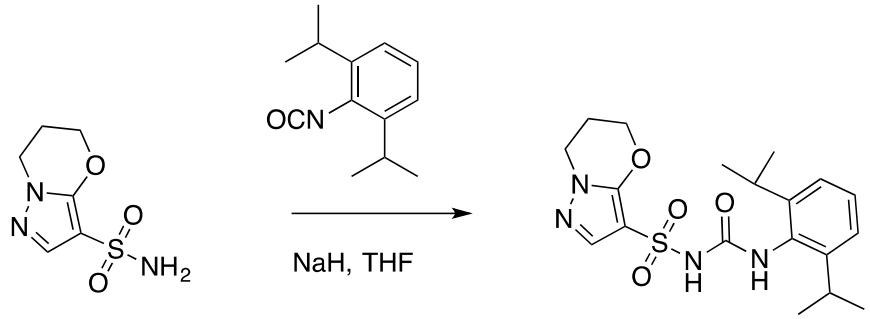


[00526] El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1).

[00527] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 7,77 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 4H), 1,94-1,90 (m, 4H). MS: m/z 445,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 6: Síntesis de N-((2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida

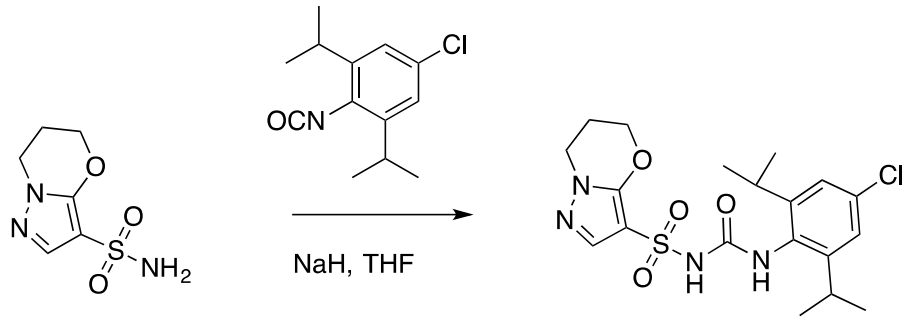
[00528] A continuación se muestra la síntesis de N-((2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida.



[00529] Se suspendió 6,7-Dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (0,123 mmol, 0,025 g) en THF (1ml) y se enfrió a 0C. Se agregó NaH (0,123 mmol, 2,95 mg) y la mezcla se dejó en agitación durante 5 min. Luego se agregó 2-Isocianato-1,3-diisopropilbenceno (0,123 mmol, 0,026 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por 2h. En este momento la reacción se detuvo con agua y el solvente orgánico se evaporó. La reacción luego se acidificó con HCl y se filtró un precipitado blanco, se lavó con agua y se secó para dar N-((2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (38 mg, 76%). ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6): δ 10,60 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,46-4,44 (m, 2H), 4,11 (dd, *J* = 7,5, 4,7 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,23-2,20 (m, 2H), 1,13-1,01 (m, 12H). MS: m/z 407 ($M+H^+$).

Ejemplo 7: Síntesis de N-((4-cloro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida

[00530] A continuación se muestra la síntesis de N-((4-cloro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida.

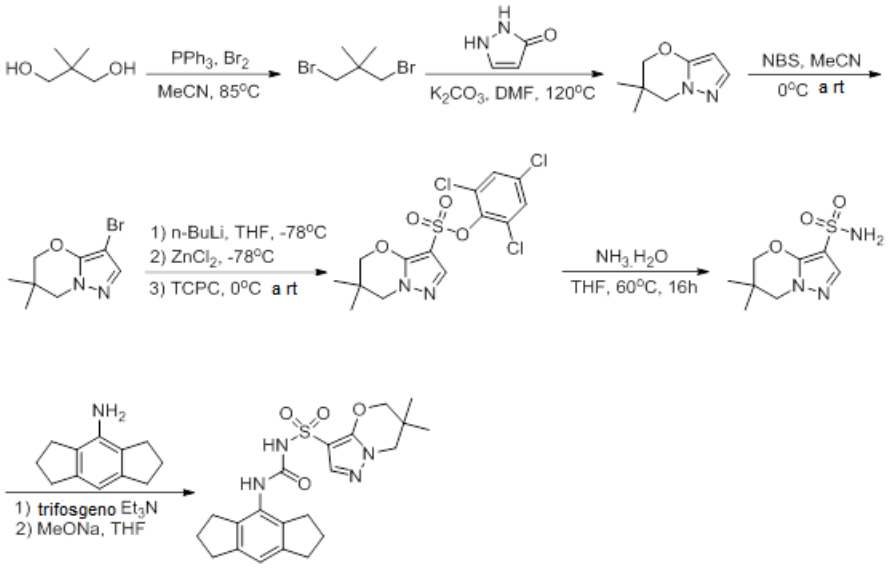


[00531] Se disolvió 6,7-Dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (0,105 mmol, 0,021 g) en THF (2ml) y se trató con NaH (0,105 mmol, 4,21 mg) a 0C. Luego de unos pocos minutos se agregó 5-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropilbenceno (0,105 mmol, 25 mg) y la mezcla se dejó en agitación durante el fin de semana. La reacción luego se detuvo con agua y el solvente se redujo a ~1/3 del volumen original. La reacción luego se acidificó con HCl 1M y se filtró un precipitado blanco fino, se lavó con agua

y se secó para dar N-((4-cloro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (23,7 mg, 51,1%). ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6): δ 10,70 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 4,45 (dd, *J* = 5,4, 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,62-3,59 (m, 3H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 3H), 1,11-1,01 (m, 13H). MS: m/z 442 ($M+H^+$).

Ejemplo 8: Síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida

[00532] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida.



Paso 1

[00533] A una suspensión de PPh_3 (252,0 g, 961,5 mmol) en acetonitrilo (600 ml) se agregó por goteo una solución de Br_2 (49,3 ml, 961,5 mmol) en acetonitrilo (200 ml) a 0 °C, luego se agregó 2,2-dimetil-propan-1,3-diol (50,0 g, 480,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C, y se sometió a reflujo durante 16 hrs. El solvente se eliminó al vacío. El sólido residual se lavó con (PE/EA = 3/1, 300 ml) y se filtró. El material filtrado se concentró y se destiló para dar 1,3-dibromo-2,2-dimetil-propano (45,0 g, rendimiento: 41%) como un aceite incoloro.

[00534] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,42 (s, 4H), 1,18 (s, 6H).

Paso 2

[00535] Se calentaron 1,2-Dihidro-pirazol-3-ona (25,0 g, 297,6 mmol) y K_2CO_3 (144,0 g, 1041,7 mmol) a 120 °C en DMF (700 ml). Se agregó 1,3-Dibromo-2,2-dimetil-propano (82,0 g, 357,1 mmol) y la mezcla

se calentó durante 24 hrs. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre EA/H_2O (200 ml /500 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EA (200 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se enfrió a 5 °C y se lavó con PE (100 ml) para dar 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (14,0 g, rendimiento: 31%) como un sólido amarillo.

[00536] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,32 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,13 (s, 6H).

Paso 3-5

[00537] Estos tres pasos son similares al procedimiento general de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1).

Paso 6

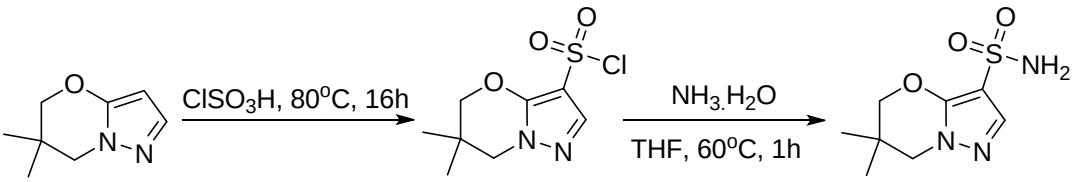
[00538] A una suspensión de amida de ácido 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (400 mg, 1,7 mmol) en THF (10 ml) se agregó MeONa (190 mg, 3,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos para dar una suspensión de sal de sodio.

[00539] En otro recipiente, a una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (300 mg, 1,7 mmol) y TEA (530 mg, 5,2 mmol) en THF (15 ml) se agregó trifosgeno (210 mg, 0,7 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 20 minutos. Luego se filtró la mezcla de reacción. El material filtrado se agregó a la suspensión de sal de sodio anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Después de esto, la solución de reacción se particionó entre EA (50 ml) y agua (150 ml). La fase acuosa se filtró y se burbujeó mediante N_2 durante 5 mins, luego se acidificó a pH = 5 con HCl concentrado. El sólido formado se disolvió y después se agregó MeCN (50 ml). Y la mezcla se concentró para eliminar MeCN a 40 °C. El sólido formado se recogió mediante filtración y se secó para dar N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (320 mg, rendimiento: 43%) como un sólido blanco.

[00540] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,49 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,02 (s, 6H). MS: m/z 431,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 9: Síntesis de amida de ácido 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico

[00541] A continuación se muestra otro método para sintetizar la amida de ácido 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico.



Paso 1

[00542] Se agregó 6,6-Dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (3,0 g, 19,7 mmol) en porciones a $ClSO_3H$ (25 ml) a 0 °C. Después de agitar a 80 °C durante 16 hrs, la mezcla de reacción se agregó por goteo a hielo-agua (250 ml) y se extrajo con EA (100 ml x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se enfrió a 5 °C y se lavó con PE/EA (5/1, 30 ml) para dar cloruro de 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonilo (2,4 g, rendimiento: 49%) como un sólido amarillo.

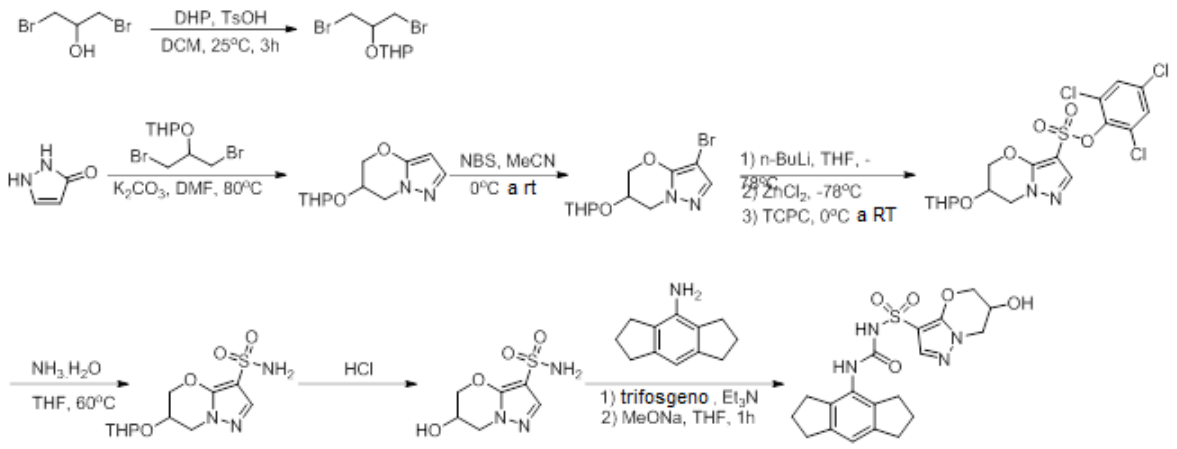
[00543] ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,79 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,20 (s, 6H).

Paso 2

[00544] A una solución de cloruro de 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonilo (2,2 g, 8,8 mmol) en THF (18 ml) se agregó $NH_3.H_2O$ (10 ml). Después de agitar a 60 °C durante 1 hr, la mezcla de reacción se concentró hasta secar. El residuo se diluyó con MeOH (20 ml) y se acidificó mediante HCl ac. (2 N) a pH = 5. La solución resultante se purificó mediante una columna en fase reversa (0% - 60% MeCN en H_2O) para dar amida de ácido 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (1,6 g, rendimiento: 79%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 10: Síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida

[00545] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida.



Paso 1

[00546] A una solución de 1,3-dibromo-propan-2-ol (42,5 g, 0,19 mol) y DHP (33 g, 0,38 mol) en DCM (300 ml), se agregó TsOH (3,6 g, 0,019 mol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 50/1) para dar 2-(2-bromo-1-bromometil-etoxi)-tetrahidro-pirano (34 g, rendimiento: 60%) como un aceite incoloro.

[00547] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ = 4,80-4,79 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,72-3,52 (m, 5H), 1,87-1,55 (m, 6H).

Paso 2

[00548] Una mezcla de 2-(2-bromo-1-bromometil-etoxi)-tetrahidro-pirano (17 g, 56,3 mmol), 1,2-dihidro-pirazol-3-ona (4 g, 47 mmol) y K_2CO_3 (23 g, 165 mmol) en DMF (250 ml) se agitó a 100 ºC durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se particionó entre EA (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EA (200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EA) para dar 6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (4,9 g, rendimiento: 46%) como un aceite amarillo.

[00549] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ = 7,34 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 4H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 3H), 1,65-1,51 (m, 4H). MS: m/z 224,9 ($M+H^+$).

Paso 3

[00550] A una solución de 6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (5,1 g, 22,8 mmol) en MeCN, se agregó NBS a 0 ^{o}C bajo N_2 en dos porciones. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se particionó entre EA (100 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar 3-bromo-6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (5,6 g, rendimiento: 81%) como un sólido amarillo.

[00551] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ = 7,33 (s, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,48-4,18 (m, 5H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 1,84-1,51 (m, 7H). MS: m/z 303,0 ($M+H^+$).

Paso 4

[00552] A una solución de 3-bromo-6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (2 g, 6,6 mmol) en THF seco (20 ml) se agregó n-BuLi en hexano (2,5 M, 2,6 ml, 6,6 mmol) lentamente a -78°C bajo N_2. Después de agitar con enfriamiento durante 20 min,) se agregó lentamente $ZnCl_2$ en éter (1 M, 6,6 ml, 6,6 mmol) a esta temperatura. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Luego se agregó TCPC (2 g, 6,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se particionó entre agua (100 ml) y EA (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 2,4,6-tricloro-feniléster del ácido 6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico crudo como un gel amarillo que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 5

[00553] Una mezcla de 2,4,6-tricloro-feniléster del ácido 6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (crudo, ~6,6 mmol), NH_4OH (20 ml) y THF (20 ml) se agitó a 60 ^{o}C durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida hasta que quedaron 10 ml de líquido. La solución remanente se acidificó con HCl 1 N a pH = 5 y se extrajo con EA (100 ml x5). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar amida de ácido 6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico crudo como un gel amarillo que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna. MS: m/z 304,1 ($M+H^+$).

Paso 6

[00554] A una solución de amida de ácido 6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (crudo, 6,6 mmol) en THF/H_2O/EtOH (50 ml/10 ml/50 ml) se agregó HCl concentrado (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna en fase reversa (MeCN/H_2O) para dar amida de ácido 6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (290 mg, rendimiento: 21% over 3 pasos) como un sólido blanco.

[00555] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ = 7,48 (s, 1H), 7,11 (brs, 2H), 5,65 (brs, 1H), 4,30-4,20 (m, 4H), 3,96-3,92 (m, 1H). MS: m/z 220,1 ($M+H^+$).

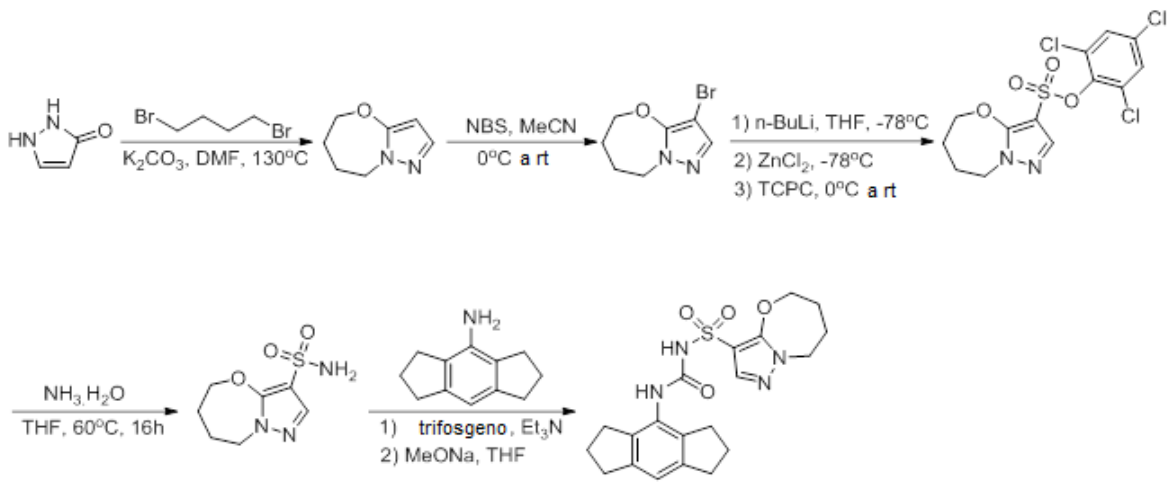
Paso 7

[00556] A una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (63,1 mg, 0,365 mmol) y TEA (0,203 ml, 1,1 mmol) en THF (5 ml), se agregó trifosgeno (43,7 mg, 0,146 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. En otro recipiente de fondo redondo, a una solución de amida de ácido 6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (80 mg, 0,365 mmol) en THF (5 ml) se agregó MeONa (21,7 mg, 0,401 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. El 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno preparado se filtró para eliminar el precipitado resultante y el material filtrado se agregó a otro recipiente con sal de sulfonamida. La reacción se chequeó mediante TLC y se detuvo con la adición de agua (30 ml) luego de 20 minutos. La fase acuosa se lavó con EA (20 ml) y después se filtró. El material filtrado se acidificó a pH = 3~4. El sólido resultante se recogió mediante filtración para dar N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (15 mg, rendimiento: 10%) como un sólido blanco.

[00557] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ = 10,45 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,24 (dd, *J* = 4,0, 3,2 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 12,4Hz, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,2Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,6Hz, 4H), 1,98-1,93 (m, 4H). MS: m/z 419,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 11: Síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-sulfonamida

[00558] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-sulfonamida



Paso 1

[00559] Se calentaron 1,2-Dihidro-pirazol-3-ona (3,0 g, 35,7 mmol) y K_2CO_3 (17,0 g, 125,0 mmol) a 130 ºC en DMF (100 ml). Se agregó 1,4-Dibromo-butano (9,3 g, 42,9 mmol) y la mezcla se calentó durante 16 hrs. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre EA/H_2O (50 ml /80 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EA (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar 5,6,7,8-tetrahidro-4-oxa-1,8a-diaza-azuleno (1,3 g, rendimiento: 27%) como un aceite incoloro.

[00560] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,24 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 2H), 4,06 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H).

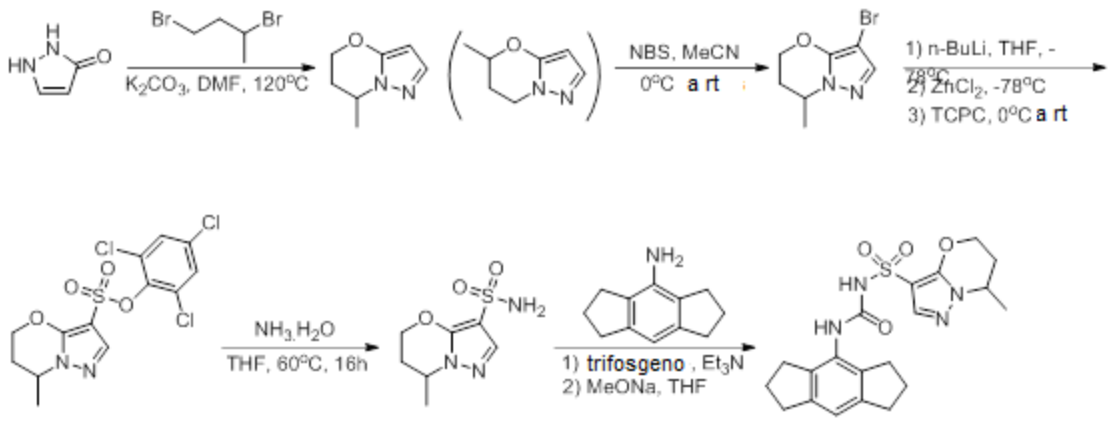
Paso 2-5

[00561] Estos cuatro pasos son similares al procedimiento general de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 3).

[00562] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,60 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,22-4,16 (m, 4H), 2,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,03-1,90 (m, 6H), 1,80-1,70 (m, 2H). MS: m/z 417,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 12: Síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida

[00563] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida.



Paso 1

[00564] Se calentaron 1,2-Dihidro-pirazol-3-ona (2,0 g, 23,8 mmol) y K_2CO_3 (11,5 g, 83,3 mmol) a 120 °C en DMF (60 ml). Se agregó 1,3-Dibromo-butano (6,2 g, 28,6 mmol) y la mezcla se calentó durante 16 hrs. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre EA/H_2O (50 ml /80 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EA (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1 a 1/1) para dar 7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (1,3 g, rendimiento: 40%) como un aceite amarillo y 5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (500 mg, rendimiento: 15%) como un sólido amarillo.

[00565] 7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

[00566] 5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 2,19-2,03 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

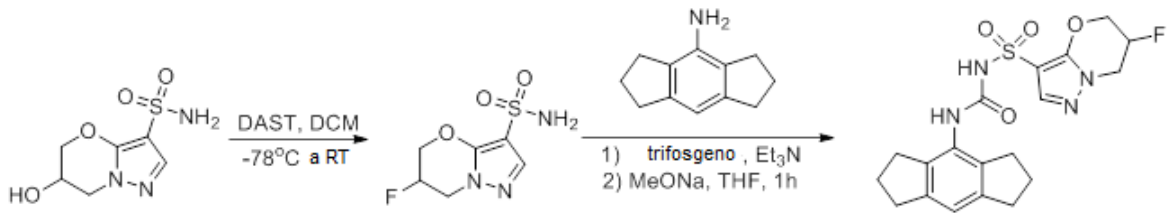
Paso 2-5

[00567] Estos tres pasos son similares al procedimiento general de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1).

[00568] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,47 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,53-4,32 (m, 3H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,38-2,31 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 5H), 1,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). MS: m/z 417,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 13: Síntesis de 6-fluoro-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida

[00569] A continuación se muestra la síntesis de 6-fluoro-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida.



Paso 1

[00570] A una solución de amida del ácido 6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (100 mg, 0,46 mmol) en DCM (5 ml) se agregó DAST (148 mg, 0,92 mmol) a -78ºC bajo N_2. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con H_2O (20 ml) y se particionó entre DCM (40 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna en fase reversa (MeCN/H2O) para dar amida del ácido 6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (18 mg, rendimiento: 18%) como un sólido blanco. MS: m/z 222,1 ($M+H^+$).

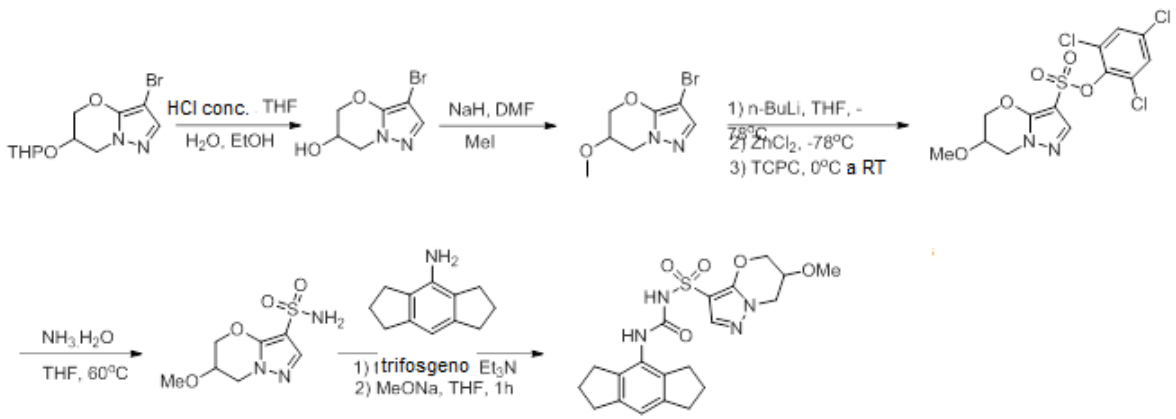
Paso 2

[00571] Este paso es similar al procedimiento general para N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1).

[00572] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 10,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 44,0 Hz, 1H), 4,75(t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,59-4,37 (m, 3H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,97-1,90 (m, 4H). MS: m/z 421,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 14: Síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida

[00573] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida.



Paso 1

[00574] A una solución de 3-bomo-6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (4,6 g, 15,2 mmol) en THF/H_2O/EtOH (50 ml/10 ml/50 ml) se agregó HCl conc. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La solución de reacción se concentró. El residuo se trató con una solución saturada de $NaHCO_3$. El sólido formado se recogió mediante filtración para dar 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ol (2,76 g, rendimiento: 84%) como un sólido blanco.

[00575] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*): δ = 7,36 (s, 1H), 5,59 (brs, 1H), 4,28-4,18 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 1H).

Paso 2

[00576] A una solución de 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ol (1,2 g, 5,5 mmol) en DMF (12 ml) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 263 mg, 6,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo N_2. Luego se agregó MeI (940 mg, 6,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EA (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna en fase reversa (MeCN/H_2O) para dar 3-bromo-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (1 g, rendimiento: 78%) como un sólido blanco.

[00577] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,34 (s, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 3H), 3,94-3,93 (m, 1H), 3,49 (s, 3H). MS: m/z 232,9 ($M+H^+$).

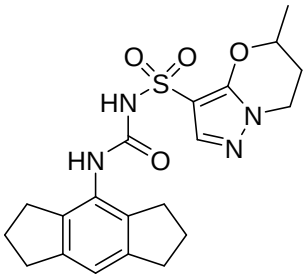
Paso 3~5

[00578] Estos pasos son similares al procedimiento general para N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1).

[00579] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 10,47 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,65 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,24-4,22 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,34 (superposición, 3H), 2,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,98-1,91 (m, 4H). MS: m/z 433,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 15: Síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida

[00580] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida.

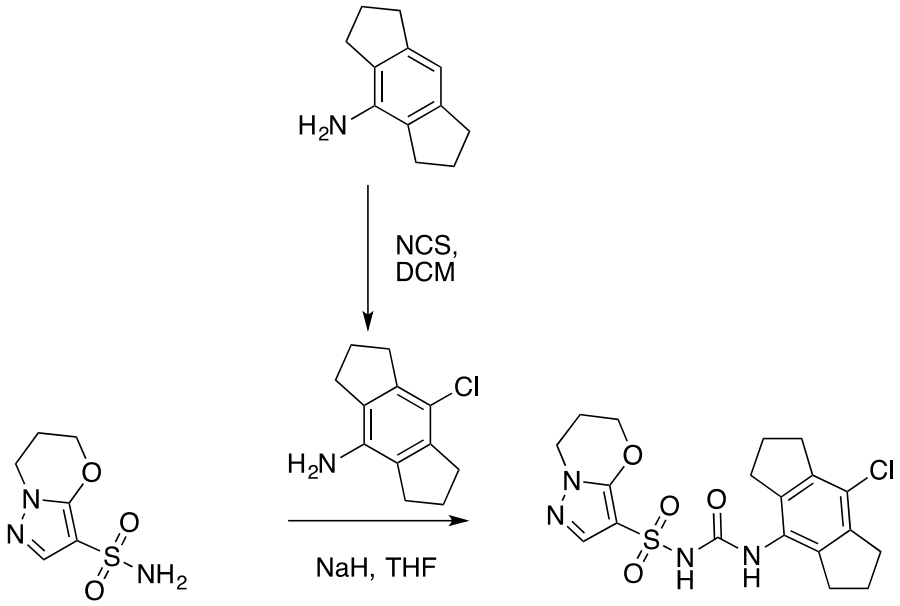


[00581] El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general para N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (Ejemplo 1).

[00582] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). MS: m/z 417,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 16: Síntesis de N-((8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida

[00583] A continuación se muesta la síntesis de N-((8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida.



Paso 1

[00584] Se mezclaron 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (2,332 mmol, 404 mg) y NCS (2,332 mmol, 0,311 g) en DCM (5ml) y se dejó en agitación durante la noche. Luego la mezcla se particionó entre agua (20ml) y DCM (20ml). Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con DCM (20ml). Las fases orgánicas combinadas luego se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron para dar 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (2,332 mmol, 404 mg) como un sólido marrón que se usó sin purificación. MS: m/z 209 ($M+H^+$).

Paso 2

[00585] Se disolvió N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,481 mmol, 0,059 g) en THF (1,5ml) y luego se agregó lentamente una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (0,481 mmol, 0,111 ml) en THF (1,5ml). Luego de agitar por unos minutos, se agregó una solución de 8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (0,481 mmol, 100 mg) en THF (1ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 30 min. Al mismo tiempo, se trató 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (0,481 mmol, 0,098 g) en THF (1ml) con hidruro de sodio (0,481 mmol, 0,012 g) y se dejó en agitación durante 30 min. En este momento se mezclaron las dos soluciones y se dejó en agitación durante 18 h.

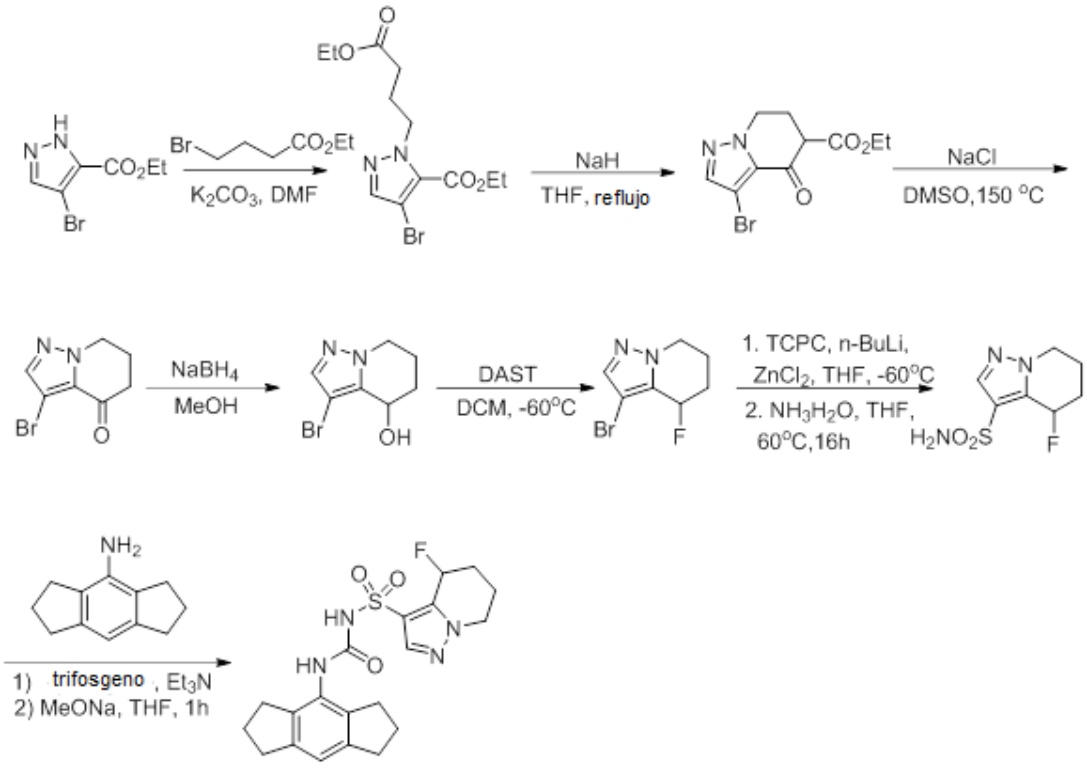
[00586] La reacción luego se detuvo con NH4Cl sat (10ml) y se diluyó con EtOAc (40ml). Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (30ml). Los extractos orgánicos combinados luego se lavaron con agua (20ml) y se concentraron. El sólido resultante se suspendió en MeOH:agua (10:1, 10ml), se filtró un sólido rojizo y se descartó. El material filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC

preparativa (10-40% MeCN:NH3 ac. 10mM). Las fracciones purificadas se combinaron y se concentraron para dar N-((8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (5,8 mg, 2,76%) como un sólido blanco.

[00587] ^{1}H-RMN (400 MHz; DMSO-d_6): δ 7,88-7,85 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,11-4,08 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 4H). MS: m/z 437 ($M+H^+$).

Ejemplo 17: Síntesis de 4-fluoro-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfonamida

[00588] A continuación se muestra la síntesis de 4-fluoro-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfonamida.



Paso 1

[00589] A una solución de etiléster de ácido 4-bromo-2H-pirazol-3- carboxílico (8,0 g, 36,4 mmol) en DMF (80 ml) se agregó K_2CO_3 (10 g, 72,8 mmol) y etiléster de ácido 4-bromo-butírico (10 g, 54,8 mmol), luego la suspensión se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con la adición de EA (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EA (200 ml). Las fases orgánicas se

combinaron y se lavaron con agua (300 ml x3), salmuera (300 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar etiléster de ácido 4-bromo-2-(3-etoxicarbonil-propil)-2H-pirazol-3- carboxílico (6,7 g, rendimiento: 55,4%) como un aceite incoloro. MS: m/z 332,8 ($M+H^+$).

Paso 2

[00590] A una solución de etiléster de ácido 4-bromo-2-(3-etoxicarbonil-propil)-2H-pirazol-3-carboxílico (6,7 g, 20,2 mmol) en THF (120 ml) se agregó NaH (1,2 g, 30,3 mmol) a 0 ^oC y luego la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Cuando la reacción finalizó, la reacción se detuvo con solución saturada acuosa de NH_4Cl (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EA (100 ml x2). Los extractos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron para dar etiléster de ácido 3-bromo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-5- carboxílico (5,2 g, rendimiento: 90%) como un sólido blanco. MS: m/z 286,9 ($M+H^+$).

Paso 3

[00591] A una solución de etiléster de ácido 3-bromo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico (5,2 g, 15,7 mmol) en DMSO (200 ml) y agua (5 ml) se agregó NaCl (5,5 g, 94 mmol), y la mezcla se calentó a 150 ^oC durante 2 hrs. Después de enfriar a temperatura ambiente, el reactivo se diluyó con EA (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EA (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml x3), salmuera (300 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ona (2,6 g, rendimiento: 66%) como un sólido blanco.

[00592] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ = 7,55 (s, 1H), 4,40 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,36-2,40 (m, 2H).

Paso 4

[00593] A una solución de 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ona (1,6 g, 7,36 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó $NaBH_4$ (1,4 g, 12,8 mmol) a 0 ^oC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Cuando la reacción terminó, el reactivo se evaporó para eliminar MeOH. El residuo se particionó entre EA (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EA (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4. La

solución se concentró para dar 3-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol (1,4 g, rendimiento: 88%) como un sólido blanco. MS: m/z 216,9 ($M+H^+$).

Paso 5

[00594] A una solución de 3-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-ol (1,4 g, 6,5 mmol) en DCM (30 ml) se agregó DAST (2,1 g, 13 mmol) a -60 °C. La solución se dejó calentar lentamente a terminó, se agregó DCM (50 ml) y agua (50 ml) a la mezcla. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar 3-bromo-4-fluoro-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridina (830 mg, rendimiento: 59%) como un aceite amarillo.

[00595] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ = 7,50 (s, 1H), 5,60 (dt, *J* = 51,2, 2,8 Hz, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 2,26-2,40 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 2H).

Paso 6

[00596] A una solución de 3-bromo-4-fluoro-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridina (0,5 g, 2,3 mmol) en THF seco (5 ml) se agregó n-BuLi en hexano (0,92 ml, 2,3 mmol, 2,5 M) lentamente a -78 °C bajo protección de N_2 , después de agitar a esta temperatura durante 20 min, se agregó lentamente $ZnCl_2$ en éter (2,3 ml, 2,3 mmol, 1 M) a esta temperatura. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. TCPC (0,68 g, 2,3 mmol) se agregó a la mezcla a 0 °C y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se detuvo con una solución saturada de NH_4Cl (2 ml) y se particionó entre agua (20 ml) y EA (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 2,4,6-tricloro-feniléster de ácido 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico crudo como un aceite amarillo. El crudo se disolvió en THF (5 ml), y se agregó $NH_3.H_2O$ (5 ml), luego se calentó a 60 °C durante la noche. Cuando la reacción terminó, la solución de reacción se concentró para eliminar el solvente. El residuo se acidificó con HCl 1 N a pH = 5 y se particionó entre EA (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EA (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA=2/1) para dar amida de ácido 4-fluoro-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfónico (0,17 g, rendimiento: 34%) como un sólido amarillo. MS: m/z 220,0 ($M+H^+$).

Paso 7

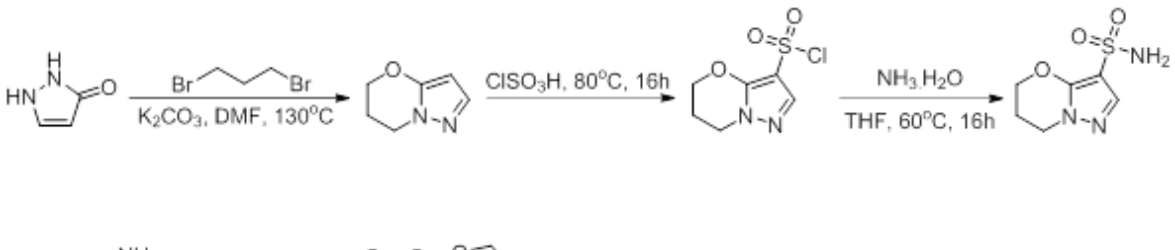
[00597] A una solución de amida de ácido 4-Fluoro-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfónico (75 mg, 0,34 mmol) en THF (2ml) se agregó MeONa (22 mg, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos para dar una suspensión de sal de sodio.

[00598] En otro recipiente, a una solución de 1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-ilamina (59 mg, 0,34 mmol) y TEA (69 mg, 0,68 mmol) en THF (3 ml), se agregó trifosgeno (141 mg, 0,14 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 20 minutos. La mezcla de reacción luego se filtró. El material filtrado se agregó a la suspensión de sal de sodio anterior y se agitó a temperatura ambiente por 1hr. Después de esto, la solución de reacción se particionó entre EA (15 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se separó y se acidificó a pH = 5 con HCl 1M. El sólido resultante se recogió mediante filtración y aire seco para dar 4-fluoro-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfonamida (45 mg, rendimiento: 31,4%) como un sólido blanco.

[00599] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ = 10,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94(s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,08 (d, *J* = 49,2 Hz, 1H), 4,35-4,37 (m, 1H), 4,05-4,08 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,92-2,29 (m, 8H). MS: m/z 419,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 18

[00600] A continuación se muestra la síntesis de ((6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)amida de sodio .



Paso 1:

[00601] Se calentaron 1,2-Dihidro-pirazol-3-ona (53,0 g, 630,9 mmol) y K_2CO_3 (305,0 g, 2210,1 mmol) a 130 °C en DMF (1 L). Se agregó 1,3-Dibromopropano (140,0 g, 693,1 mmol) y la mezcla se calentó

durante 8 hrs y luego se concentró. El residuo se particionó entre EA (200 ml) y agua (500 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EA (150 ml x8) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 3/1) para dar 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (32,0 g, rendimiento: 41%) como un aceite amarillo.

[00602] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,28 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,29-2,22 (m, 2H).

Paso 2:

[00603] Se agregó por goteo 6,7-Dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (64,0 g, 516,1 mmol) a $ClSO_3H$ (380 ml) a 0 °C. Luego de agitar a 80 °C durante 16 hrs, la mezcla de reacción se agregó por goteo a una mezcla de hielo-agua/ EA (4 L/1,5 L). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA (300 ml x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se lavó con PE (200 ml) para dar cloruro de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonilo (73,0 g, rendimiento: 63%) como un sólido amarillo.

Paso 3:

[00604] A una solución de cloruro de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonilo (73,0 g, 328,8 mmol) en THF (430 ml) se agregó $NH_3.H_2O$ (180 ml). Luego de agitar a 60 °C durante 16 hrs, la mezcla de reacción se concentró hasta secar. El residuo se lavó con HCl ac. (0,2 M, 110 ml), H_2O (40 ml), y se secó para dar amida de ácido 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (52,0 g, rendimiento: 78%) como un sólido amarillo.

[00605] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,47 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 4,40 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H).

Paso 4:

[00606] A una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (15,0 g, 87 mmol) y TEA (13,3 ml, 95,4 mmol) en THF (300 ml) se agregó trifosgeno (8,5 g, 28,6 mmol) en una porción at 0~5°C y la mezcla se agitó a 70 ^{o}C bajo N_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se filtró a través de diatomita. Luego la torta de filtrado se lavó con 30 ml de PE. El material filtrado se concentró hasta secar y se disolvió en 100 ml n-hexano. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. El material filtrado se

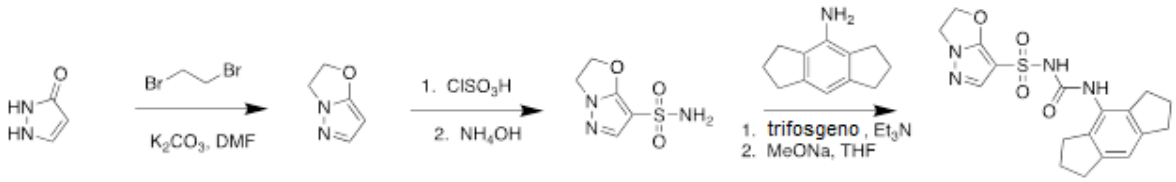
concentró hasta secar para dar 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (14,6 g, rendimiento: 84%) como un aceite rosa.

[00607] La suspensión de amida de ácido 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (14,3 g, 70,4 mmol) en MeOH (500 ml) se agitó a 80 ºC hasta obtener una solución límpida, luego se agregó MeONa (3,8 g, 70,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La solución se concentró hasta secar y el residuo se coevaporó con MeCN (100 ml). El sólido residual se suspendió en MeCN (320 ml) y se agregó 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (14,6 g, 73,3 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtrado se trituró con EtOH (250 ml), PE/EA (5/1, 250 ml) para dar el producto. El producto se disolvió en H_2O (200 ml) y se concentró hasta secar para dar ((6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)amida de sodio (24,5 g, rendimiento: 82%) como un sólido blanco.

[00608] ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O): δ = 7,64 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,40 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,28-2,22 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 4H). MS: m/z 403,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 19

[00609] A continuación se muestra la síntesis de 1-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-*s*-indacen-4-il))-3-(2,3-dihidro-pirazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonil)-urea .



Paso 1

[00610] A una solución de 1,2-dihidro-pirazol-3-ona (500 mg, 5,9 mmol) en MeCN (50 ml) se agregó 1,2-dibromo-etano (3,3 g, 17,6 mmol) y K_2CO_3 (2,4 g, 17,6 mmol). Luego de agitar a reflujo durante la noche, la mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN en H_2O, 5% a 95%) para dar 2,3-dihidro-pirazolo[5,1-*b*]oxazol (260 mg, 40%) como un sólido amarillo.

[00611] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,27 (s, 1H), 5,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H).

Paso 2

[00612] Se disolvió 2,3-Dihidro-pirazolo[5,1-*b*]oxazol (1 g, 9,1 mmol) en $ClSO_3H$ (20 ml). Después de calentarse a 80 ºC durante la noche, la mezcla de reacción se agregó por goteo a una mezcla de EA (150 ml), $NH_3 \cdot H_2O$ (20 ml), y H_2O (150 ml). Luego de agitar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (30 ml), se agitó por 0,5 h, y la mezcla se filtró. El material filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN en agua, 0% a 60%) para dar amida de ácido 2,3-dihidro-pirazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfónico (60 mg, 4%) como un sólido amarillo.

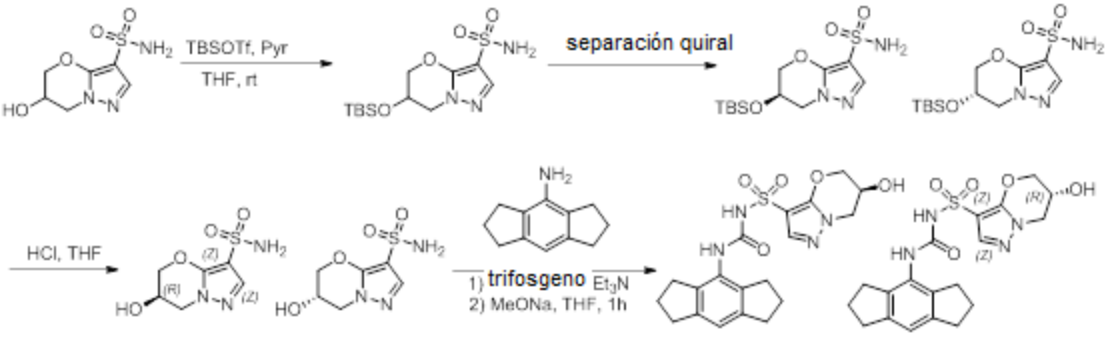
Paso 3 – Preparación E

[00613] A una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-ilamina (55 mg, 0,32 mmol) en THF (10 ml) se agregó trifosgeno (30 mg, 0,1 mmol) y TEA (48 mg, 0,48 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 hrs, la mezcla de reacción se filtró. El material filtrado se evaporó al vacío. El residuo luego se disolvió en THF (5 ml). Luego se le agregó a la mezcla amida de ácido 2,3-dihidro-pirazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfónico (60 mg, 0,32 mmol) y NaOMe (35 mg, 0,64 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 3 hrs, la reacción se detuvo mediante H_2O (10 ml), se acidificó con 3 N HCl a pH = 3, y se extrajo con EA (10 ml ×3). Se combinó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC-prep para dar 1-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il))-3-(2,3-dihidro-pirazolo[5,1-*b*]oxazol-7-sulfonil)-urea (6 mg, 5%) como un sólido blanco.

[00614] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,52 (brs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,98-1,91 (m, 4H). MS: m/z 389,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 20

[00615] A continuación se muestra la síntesis de (*R*)-N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida y (*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00616] A una solución de *rac*-6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (530 mg, 2,4 mmol) y piridina (382 mg, 4,8 mmol) en THF (10 ml) se agregó TBSOTf (702 mg, 2,7 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La reacción se detuvo mediante H_2O (20 ml) y se acidificó a pH = 5 mediante HCl 1 N. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (330 mg, rendimiento: 41%) como un sólido blanco. MS: m/z 334,1 ($M+H^+$).

Paso 2

[00617] La *Rac*-6-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (420 mg, 1,3 mmol) se resolvió por HPLC prep quiral para dar dos isómeros (*S*)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (180 mg, rendimiento: 42%) como un sólido blanco; (*R*)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (200 mg, rendimiento: 46%) como un sólido blanco.

Paso 3

[00618] A una solución de (*S*)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (180 mg, 0,5 mmol) en THF (4 ml) se agregó HCl concentrado (4 ml). Luego de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar (*S*)-6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (115 mg, rendimiento: 97%) como un sólido blanco. MS: m/z 220,1 ($M+H^+$).

[00619] La (*R*)-6-Hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se preparó usando el mismo procedimiento.

Paso 4

[00620] La (S)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se sintetizó como en la **Preparación A** en la presente para dar el producto deseado (50 mg, rendimiento: 23%) como un sólido blanco.

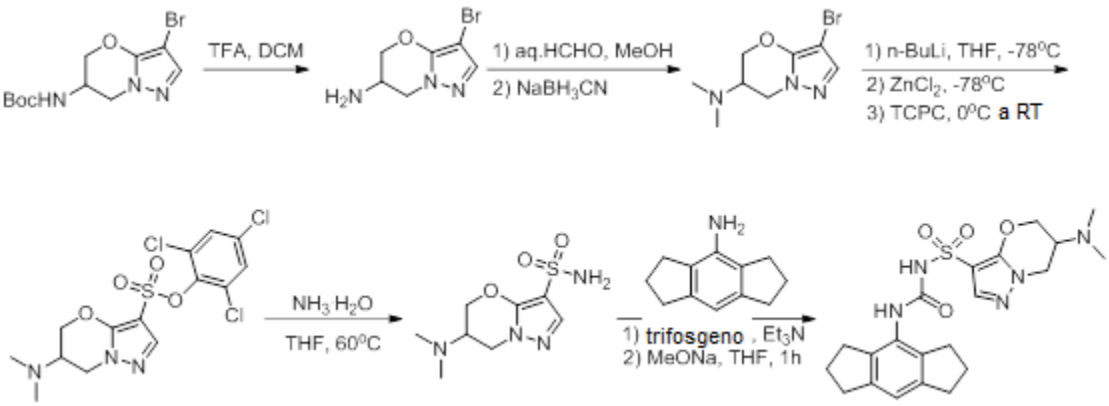
[00621] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,45 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,24 (dd, *J* = 4,0, 3,2 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,98-1,91 (m, 4H). MS: m/z 419,0 (M+H$^+$).

[00622] La (R)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se preparó usando el mismo procedimiento.

[00623] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,45 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,66 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,96 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,98-1,91 (m, 4H). MS: m/z 419,0 (M+H$^+$).

Ejemplo 21

[00624] A continuación se muestra la síntesis de *rac*-6-(Dimetilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00625] A una solución de *rac*- (3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 3,2 mmol) en DCM (5 ml) se agregó TFA (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se concentró hasta secar para dar *rac*-3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-amina crudo como un sólido amarillo, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna. MS: m/z 218,0 (M+H$^+$).

Paso 2

[00626] A una solución de *rac*-3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-amina (crudo, ~3,2 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó HCHO (30%, 3,2 g, 31,5 mmol). La mezcla se agitó durante 2 hrs a temperatura ambiente, luego se agregó $NaBH_3CN$ (2,0 g, 31,5 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La reacción se purificó mediante HPLC en fase reversa (0% - 95% MeCN en H_2O) para dar *rac*-3-bromo-N,N-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-amina (410 mg, rendimiento: 53%) como un sólido blanco.

[00627] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,33 (s, 1H), 4,45-4,44 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,40 (s, 6H). MS: m/z 245,9 ($M+H^+$).

Paso 3 – Preparación B

[00628] A una solución de *rac*-3-bromo-N,N-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-amina (400 mg, 1,6 mmol) en THF seco (5 ml) se agregó lentamente n-BuLi (2,5 M en hexano, 0,7 ml, 1,6 mmol) a -78 ºC bajo una atmósfera de N_2. Luego de agitar con refrigeración durante 20 mins, se agregó lentamente $ZnCl_2$ (1 M en éter, 1,6 ml, 1,6 mmol) a esta temperatura. El baño de frío se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Luego se agregó TCPC (479 mg, 1,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se particionó entre agua (30 ml) y EA (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar *rac*-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo crudo como un gel amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación.

Paso 4 – Preparación C

[00629] Una mezcla de *rac*- 6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo (crudo, ~1,6 mmol), NH_4OH (10 ml) y THF (10 ml) se agitó a 60 ºC durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida hasta que quedó 10 ml de líquido. La solución remanente se acidificó con HCl 1 N a pH = 5. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (0% - 95% MeCN en H_2O) para dar

[00630] sulfonato de *rac*- 6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3- 2,4,6-triclorofenilo (66 mg, rendimiento: 16% al cabo de dos pasos) como un sólido blanco. De manera alternativa, la solución se puede concentrar hasta secar y se purificó mediante cromatografía flash.

[00631] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,47 (s, 1H), 7,13 (brs, 2H), 4,95-4,41 (m, 2H), 4,23-4,13 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,26 (s, 6H).

Paso 5 – Preparación A

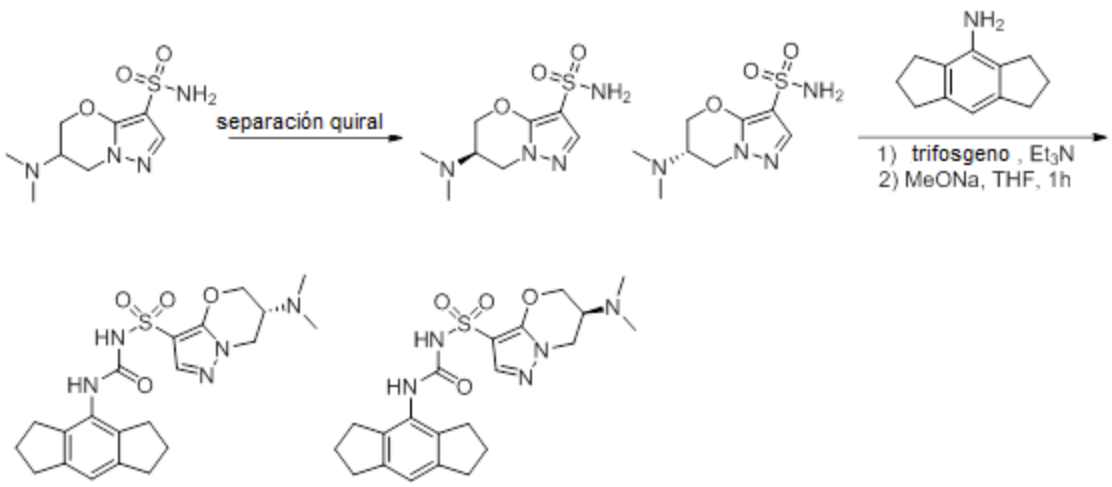
[00632] A una solución de sulfonato de *rac*- 6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3- 2,4,6-triclorofenilo (66 mg, 0,3 mmol) en THF (5 ml) se agregó MeONa (18 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos para dar una suspensión de sal de sodio.

[00633] En otro recipiente, a una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (47 mg, 0,3 mmol) y TEA (55 mg, 0,5 mmol) en THF (5 ml) se agregó trifosgeno (33 mg, 0,1 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 20 minutos. La mezcla de reacción luego se filtró. El material filtrado se agregó a la suspensión de sal de sodio anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de esto, la solución de reacción se particionó entre EA (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se acidificó a pH = 5 con HCl 1 N. El sólido formado se recogió mediante filtración y se secó para dar *rac*-6-(dimetilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (27 mg, rendimiento: 22%) como un sólido blanco.

[00634] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,37-4,22 (m, 2H), 4,11-4,09 (m, 1H), 4,03-4,01 (m, 1H), 2,83-2,82 (m, 1H), 2,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,25 (s, 6H), 1,93-1,86 (m, 4H). MS: m/z 446,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 22

[00635] A continuación se muestra la síntesis de (*S*)-6-(Dimetilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida y (*R*)-6-(dimetilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00636] Se resolvió *rac*-6-(Dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (110 mg, 0,4 mmol) por HPLC prep quiral para dar (*S*)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (41 mg, rendimiento: 42%) como un sólido blanco y (*R*)-6-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (36 mg, rendimiento: 37%) como un sólido blanco.

Paso 2

[00637] Se sintetizó (*S*)-6-(dimetilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida como en la **Preparación A** para dar el producto deseado (14 mg, rendimiento: 18%) como un sólido blanco.

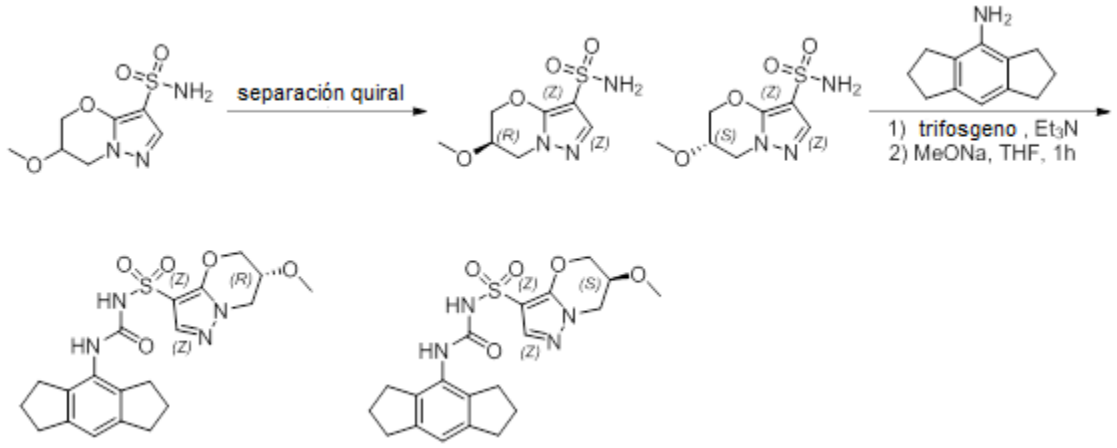
[00638] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,47 (brs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,24-4,12 (m, 2H), 2,92-2,91 (m, 1H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,25 (s, 6H) , 1,93-1,90 (m, 4H). MS: m/z 446,0 ($M+H^+$).

[00639] Se sintetizó (*R*)-6-(dimetilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida de la misma manera para dar el producto como un sólido blanco (15 mg, rendimiento: 22%).

[00640] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,91 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,62-2,54 (m, 4H), 2,27 (s, 6H) , 1,99-1,92 (m, 4H). MS: m/z 446,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 23

[00641] A continuación se muestra la síntesis de (*R*)-N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida y (*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00642] La *rac*-6-Metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (460 mg) por columna quiral para dar dos isómeros:

[00643] (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (pico 1, 91 mg) y (*S*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (pico 2, 116 mg).

Paso 2

[00644] La (*R*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se sintetizó usando la **Preparación A** para dar el producto deseado (44 mg, rendimiento: 31%) como un sólido blanco.

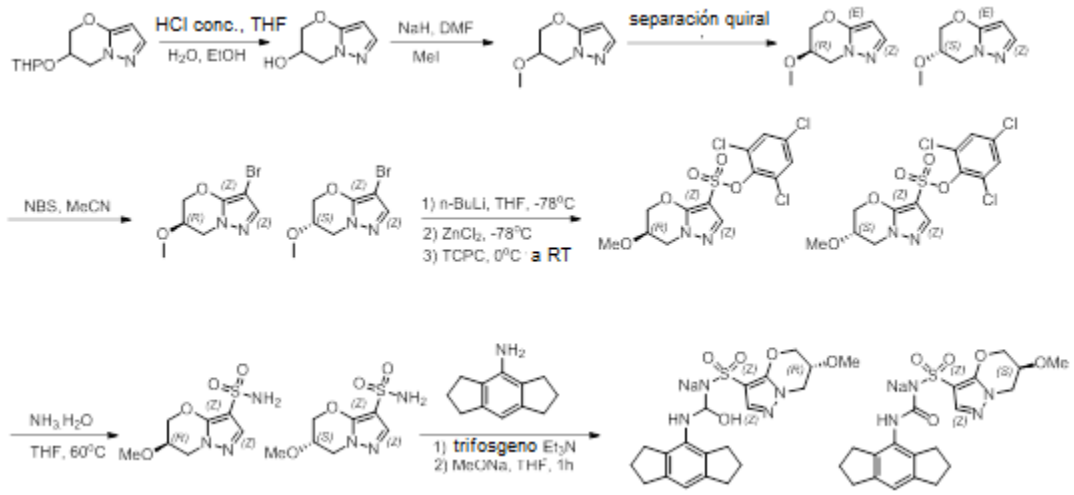
[00645] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,48 (brs, 1H), 7,92 (brs, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,34 (superposición, 3H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,99-1,93 (m, 4H). MS: m/z 433,0 ($M+H^+$).

[00646] La (*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se preparó usando el mismo procedimiento.

[00647] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,51 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,64 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,24-4,22 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,34 (superposición, 3H), 2,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,98-1,91 (m, 4H). MS: m/z 433,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 24

[00648] A continuación se muestra la síntesis de (*R*)-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida y (*S*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



Paso 1

[00649] A una solución de *rac*-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (36 g, 0,161 mol) en MeOH (200 ml) y H_2O (50 ml) se agregó HCl concentrado (50 ml). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hr, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con $NaHCO_3$ saturado solución (pH = 8) y se purificó mediante HPLC en fase reversa (0% - 50% MeCN en H_2O) para dar *rac*-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ol (27 g, rendimiento crudo: cuantitativo) como un sólido amarillo.

[00650] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,21 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,23-4,15 (m, 4H), 3,94-3,89 (m, 1H).

Paso 2

[00651] A una solución de *rac*-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ol (10 g, 71,4 mmol) en DMF seco (150 ml) se agregó NaH (60%, 4,3 g, 107 mmol) a 0 °C bajo N_2. Luego de agitar a temperatura

ambiente durante 1 hr, se agregó MeI (15,2 g, 107 mml) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua (100 ml) y se filtró. La torta de filtrado se secó para dar *rac*-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (5,5 g, rendimiento: 50%) como un sólido amarillo.

[00652] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,21 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 3H), 3,96 (s, 1H), 3,34 (superposición, 3H).

Paso 3

[00653] La *Rac*-6-Metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (5,5 g) se resolvió por columna quiral para dar dos isómeros:

[00654] (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (pico 1, 2,4 g) como un sólido blanco y (*S*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (pico 2, 2,5 g) como un sólido blanco.

Paso 4

[00655] A una solución de (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (2,4 g, 15,6 mmol) en MeCN se agregó NBS (2,78 g, 15,6 mmol) en porciones con hielo-refrigeración. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hr, la solución de reacción se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN/H_2O) para dar (*R*)-3-bromo-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (2,6 g, rendimiento: 72%).

[00656] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,33 (s, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 3H), 3,93-3,92 (m, 1H), 3,49 (s, 3H).

[00657] La (*S*)-3-bromo-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina se preparó usando el mismo procedimiento.

Paso 5

[00658] La (*R*)- 6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo se sintetizó usando la **Preparación B** para dar el producto como un aceite amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación alguna.

[00659] La (*S*)- 6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo se preparó usando el mismo procedimiento.

Paso 6

[00660] La (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se sintetizó como en la **Preparación C** para dar el producto deseado (800 mg, rendimiento: 32% en 2 pasos) como un sólido amarillo. MS: m/z 234,0 ($M+H^+$).

[00661] La (*S*)-6-Metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se preparó usando el mismo procedimiento.

Paso 7 – Preparación D

[00662] A una solución de (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (800 mg, 3,43 mol) en THF (10 ml) se agregó MeONa (370 mg, 6,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para dar una suspensión de sal de sodio.

[00663] En otro recipiente, a una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (891 mg, 5,1 mol) y TEA (1,5 g, 15,3 mmol) en THF (20 ml), se agregó trifosgeno (611 mg, 2,1 mmol) en una porción. Luego de agitar a temperatura ambiente bajo N_2 durante 30 mins, la mezcla de reacción se filtró. El material filtrado se agregó a la suspensión de sal de sodio anterior y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de esto,la solución de reacción se particionó entre EA (50 ml) y agua (80 ml). La fase acuosa se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar (*R*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio (250 mg, rendimiento: 16%) como un sólido amarillo.

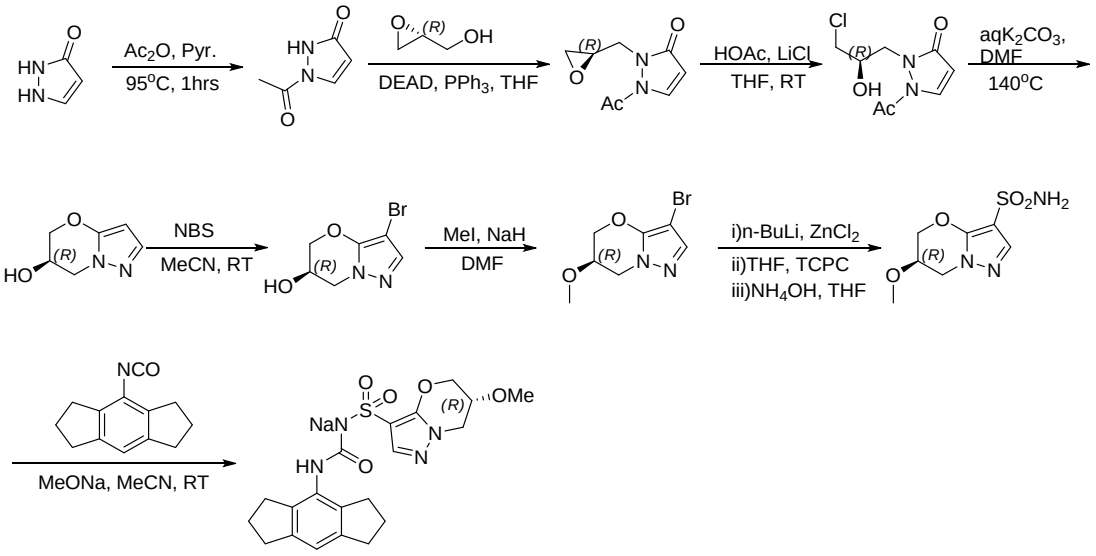
[00664] ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O): δ = 7,52 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,16-4,11 (m, 3H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 1,90-1,81 (m, 4H). MS: m/z 433,1 ($M+H^+$).

[00665] La (*S*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio se preparó usando el mismo procedimiento.

[00666] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,47 (brs, 1H), δ = 7,39 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,49 (dt, *J* = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,96-1,86 (m, 4H). MS: m/z 433,1($M+H^+$).

Ejemplo 25

[00667] A continuación se muestra la síntesis de (*R*)-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



Paso 1

[00668] Una solución de 1,2-dihidro-pirazol-3-ona (50,0 g, 600 mmol) en piridina (300 ml) se calentó a 95 °C. A la solución, una solución de anhídrido acético (61,2 g, 600 mmol) en piridina (100 ml) se agregó lentamente durante 0,5 hora. La reacción se calentó durante 1 hr adicional a 95 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío resultando un aceite rojo oscuro que se trituró con MeOH (150 ml) y se filtró para dar 1-acetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (54,0 g, rendimiento: 71%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 2,45 (superposición, 3H).

Paso 2

[00669] Una mezcla de 1-acetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (34,7 g, 280 mol) y PPh_3 (24,9 g, 420 mol) en THF (400 ml) se enfrió a 0 °C bajo N_2. A la mezcla se agregó lentamente DIAD (84,8 g, 420 mmol). La reacción se agitó por una hora adicional a 0 °C, luego se agregó lentamente (*R*)-oxiran-2-ilmetanol (25,2 g, 340 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar (*R*)-1-acetil-2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3(2H)-ona (34,8 g, rendimiento: 68%) como un sólido blanco.

[00670] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (q, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,92 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,76 (dd, *J* = 4,4, 2,4 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Paso 3

[00671] A una solución de (*R*)-1-acetil-2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3(2H)-ona (34,8 g, 190 mmol) en AcOH (34,2 g, 570 mmol) y THF (200 ml), se agregó LiCl (13,1 g, 310 mmol) a temperatura ambiente. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se particionó entre EA (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar (*R*)-1-acetil-2-(3-cloro-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-3(2H)-ona crudo como un sólido incoloro que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

[00672] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,25 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,59 (brs, 1H), 4,24-4,19 (m, 2H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,75-3,62 (m, 2H), 2,50 (superposición, 3H). MS: m/z 219,4 ($M+H^+$).

Paso 4

[00673] Una mezcla de (*R*)-1-acetil-2-(3-cloro-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-3(2H)-ona (cruda, 190 mmol) y K_2CO_3 (78,7 g, 570 mmol) en DMF (400 ml) se agitó a 135 ºC durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EA) para dar (*R*)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ol (12,8 g, rendimiento: 48%) como un sólido blanco.

[00674] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,24-4,13 (m, 4H), 3,92 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H).

Paso 5

[00675] A una solución de (*R*)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ol (12,8 g, 91,4 mmol) en MeCN (200 ml) se agregó NBS (17,9 g, 100,6 mmol) a 0 ºC bajo N_2 en dos porciones. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se particionó entre EA (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se trituró con EA (50 ml) y se filtró para dar (*R*)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ol (11,3 g, rendimiento: 57%) como un sólido blanco. MS: m/z 219,3 ($M+H^+$).

Paso 6

[00676] A una solución de (*R*)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ol (12,2 g, 55,7 mmol) en DMF (60 ml) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 2,7 g, 66,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo N_2. Luego se agregó MeI (9,5 g, 66,8 mmol). Luego de agitar a

temperatura ambiente durante 2 hrs, la reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EA (100 mlx2). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se trituró con MeOH/H_2O (2/1, 100 ml) y se filtró para dar (*R*)-3-bromo-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (9,5 g, rendimiento: 73%) como un sólido blanco. MS: m/z 233,3 ($M+H^+$).

Paso 7

[00677] La (*R*)- 6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo se sintetizó usando la **Preparación B** para dar el producto como un aceite amarillo que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

[00678] La (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se sintetizó como en la **Preparación C** para dar el producto deseado (2,6 g, rendimiento: 27% en 2 pasos) como un sólido blanco.

[00679] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,47 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 3H), 4,01 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,35 (superposición, 3H).

Paso 8

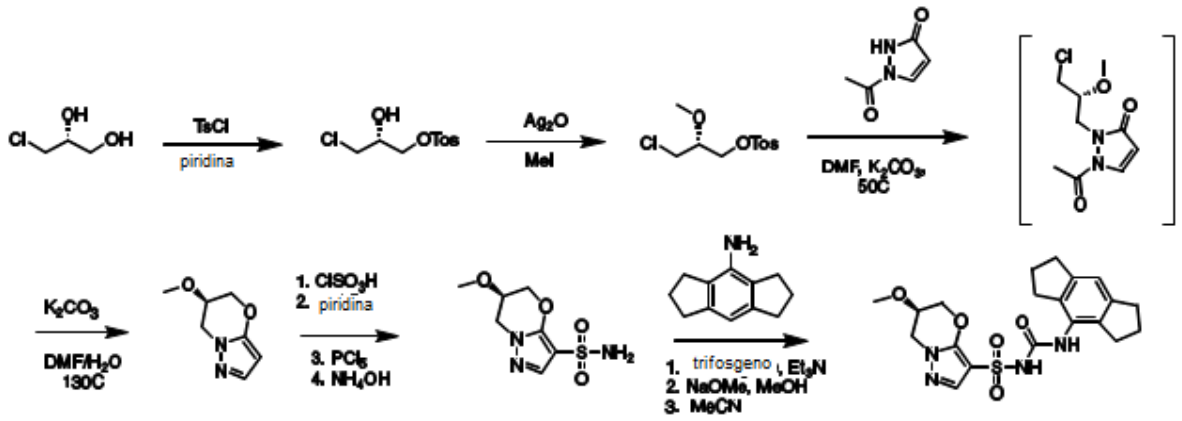
[00680] A una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (15,0 g, 87 mmol) y TEA (13,3 ml, 95,4 mmol) en THF (30 ml), se agregó trifosgeno (8,5 g, 28,6 mmol) en una porción a 0 ^oC y la mezcla se agitó a 70 ^oC bajo N_2 durante 1 hr. La mezcla de reacción luego se filtró a través de diatomita. La torta de filtrado se lavó con 30 ml PE. El material filtrado se concentró hasta secar y se disolvió en 100 ml n-hexano. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. El material filtrado se concentró hasta secar para dar 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (14,1 g, rendimiento: 81%) como un aceite rosa.

[00681] La suspensión de (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (1,6 g, 6,9 mmol) en MeOH (30 ml) se agitó a 80 ^oC hasta obtener una solución , luego se agregó MeONa (372,6 mg, 6,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución se concentró hasta secar y el residuo se coevaporócon MeCN (30 ml). El sólido residual se suspendió en MeCN (30 ml) y se agregó 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (1,4 g, 7,2 mmol). La mezcla solución se agitó durante 16 hrs a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtrado se trituró con PE/EA (5/1, 40 ml) para dar (*R*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio (2,4 g, rendimiento: 80%) como un sólido blanco.

[00682] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,21-4,08 (m, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,34 (superposición, 3H), 2,76 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,67 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,94-1,88 (m, 4H). MS: m/z 433,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 26

[00683] A continuación se muestra la síntesis de (*R*)-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



Paso 1

[00684] A una solución de (*R*)-3-cloropropan-1,2-diol (61,0 g, 552,0 mmol) en piridina (450 ml) se agregó TsCl (105,2 g, 552,0 mmol) en porciones a 0 ºC. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hr, la reacción se detuvo con H_2O (10 ml) y se concentró. El residuo se vertió en HCl ac. (2 N, 200 ml) y se extrajo con DCM (300 ml x3). La fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ sat. (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar (*R*)- 4-metilbencenosulfonato de 3-cloro-2-hidroxipropilo (121,8 g, crudo, rendimiento: 76%) como un aceite amarillo.

Paso 2

[00685] Una mezcla de (*R*)- 4-metilbencenosulfonato de 3-cloro-2-hidroxipropilo (121,8 g, 461,4 mmol), CH_3I (43 ml, 690,4 mmol) y Ag_2O (128,0 g, 551,7 mmol) en DCM (1 L) se sometió a reflujo a 45ºC durante 24 hrs. Se agregó otra porción de CH_3I (28,7 ml, 460,8 mmol) y la reacción se sometió a reflujo por otras 24 hrs. El Ag_2O se retiró mediante filtración y el material filtrado se concentró, se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 8/1) para dar (*R*)- 4-metilbencenosulfonato de 3-cloro-2-metoxipropilo (77,0 g, rendimiento: 60%) como un aceite amarillo.

[00686] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,64-3,50 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Paso 3~4

[00687] Una mezcla de (*R*)- 4-metilbencenosulfonato de 3-cloro-2-metoxipropilo (26,2 g, 94,2 mmol), 1-acetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (11,9 g, 94,2 mmol) y K_2CO_3 (39,0 g, 282,6 mmol) en DMF (350 ml) se agitó a 50 °C durante 16 hrs. Se agregó H_2O (35 ml) y la reacción se agitó a 130 °C por otras 3 hrs. K_2CO_3 se retiró mediante filtración y el material filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (13,8 g, contener algo de DMF y un desconocido por producto, rendimiento: 95%) como un sólido blanco.

[00688] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 4,17 (dd, *J* = 11,6, 1,6 Hz, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,48 (s, 3H).

Paso 5

[00689] A una solución de (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (13,8 g, 89,6 mmol) en DCM (150 ml) se agregó $ClSO_3H$ (13,1 ml, 197,1 mmol) por goteo a 0 °C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 hrs, se agregó piridina (15,8 ml, 197,1 mmol) por goteo a 0 °C y luego se agregó PCl_5 (41,0 g, 197,1 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se vertió sobre hielo-agua (200 ml) y se extrajo con EA (100 ml x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar cloruro de (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonilo (16,7 g, crudo, rendimiento: 74%) como un sólido amarillo.

Paso 6

[00690] A una solución de cloruro de (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonilo (16,7 g, 66,3 mmol) en THF (100 ml) se agregó $NH_3.H_2O$ (42 ml). Luego de agitar a 60 °C durante 2 hrs, la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 20 ml. La suspensión residual se acidificó con HCl ac. (1 N) a pH = 3 y se filtró. La torta de filtrado se lavó con H_2O (50 ml) y se trituró con MeOH (20 ml) para dar (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (10,7 g, rendimiento: 69%) como un sólido blanco.

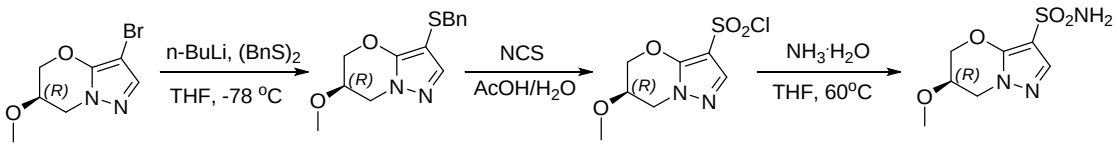
[00691] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,49 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 4,59 (td, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,27-4,17 (m, 2H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,35 (s, 3H).

Paso 7

[00692] La (*R*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida se sintetizó como se describe en el **Paso 8** en el ejemplo previo para dar el producto deseado (2,4 g, rendimiento: 80%) como un sólido blanco.

Ejemplo 27

[00693] Síntesis alternativa de (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00694] A una solución de (*R*)-3-bromo-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (1,0 g, 4,3 mmol) en THF seco (10ml) se agregó n-BuLi en hexano (2,5 M, 2,1 ml, 5,2 mmol) lentamente a -78 °C bajo N_2. Luego de agitar con refrigeración durante 1 hr, se agregó lentamente $(BnS)_2$ (1,6 g, 6,5 mmol) a esta temperatura. El baño de frío se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con solución saturada de NH_4Cl (5 ml) y se particionó entre agua (20ml) y EA (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar (*R*)-3-(benciltio)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (760 mg, rendimiento: 63%) como un aceite amarillo. MS: m/z 277,4 ($M+H^+$).

Paso 2

[00695] A una solución de (*R*)-3-(benziltio)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (750 mg, 2,7 mmol) en $AcOH/H_2O$ (3 ml/1 ml) se agregó NCS (1,5 g, 10,9 mmol) a 0 °C bajo N_2 en dos porciones. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se particionó entre EA (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el cloruro de (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonilo crudo como un aceite amarillo que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

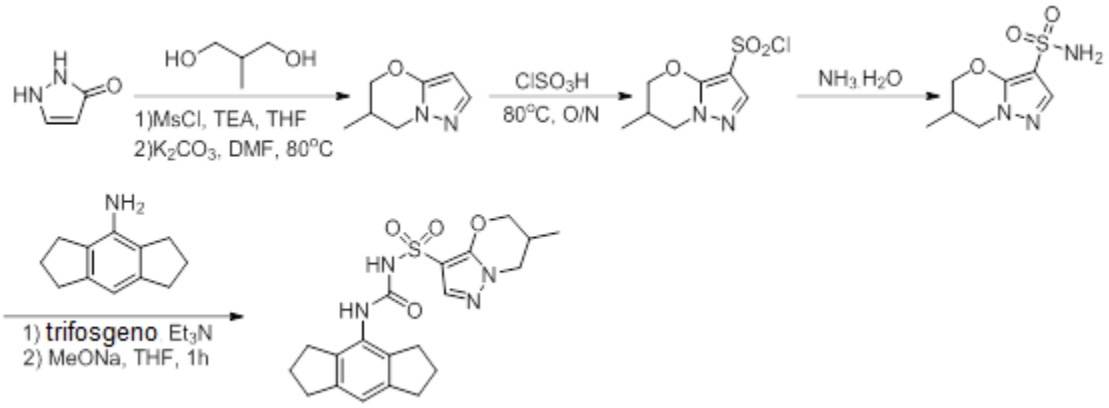
Paso 3

[00696] La (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se sintetizó como en la **Preparación C** para dar el producto deseado (280 mg, rendimiento: 44% en 2 pasos) como un sólido blanco.

[00697] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,48 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,34 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 4,03 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H). MS: m/z 233,8 ($M+H^+$).

Ejemplo 28

[00698] A continuación se muestra la síntesis de *rac*-N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00699] A una solución de 2-metil-propan-1,3-diol (1 g, 11,1 mmol) y TEA (4,5 g, 44,4 mmol) en THF (30 ml), se agregó MsCl (2,8 g, 24,4 mmol) lentamente con hielo-refrigeración bajo N_2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se filtró. El material filtrado se concentró para dar un aceite incoloro. Una mezcla de este aceite, se calentó 1,2-dihidro-pirazol-3-ona (993 mg, 11,1 mmol) y K_2CO_3 (6,1 g, 44,4 mmol) en DMF (40 ml) a 80 °C durante 12 hrs. La reacción se enfrió y se particionó entre EA (100 ml) y agua (200 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (80 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar *rac*-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (500 mg, rendimiento: 33%) como un sólido blanco.

[00700] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,31 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,27-4,23 (m, 2H), 3,87-3,68 (m, 2H), 2,47-2,45 (m, 1H), 1,23-1,09 (m, 3H). MS: m/z 139,0 ($M+H^+$).

Paso 2~3

[00701] Una solución de *rac*-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (500 mg, 3,6 mmol) en ácido clorosulfónico (5 ml) se agitó a 80 ºC durante la noche. La reacción se disolvió en EA (60 ml) y se agregó lentamente al agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se disolvió en THF (15 ml) y se agregó amoníaco (5 ml). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 1 hr. La reacción se concentró, se acidificó con HCl 1 N y se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar amida de ácido *rac*-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (450 mg, rendimiento: 58% en 2 pasos) como un sólido blanco.

[00702] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,46 (s, 1H), 7,11 (brs, 2H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 1H), 1,02-1,00 (m, 3H).

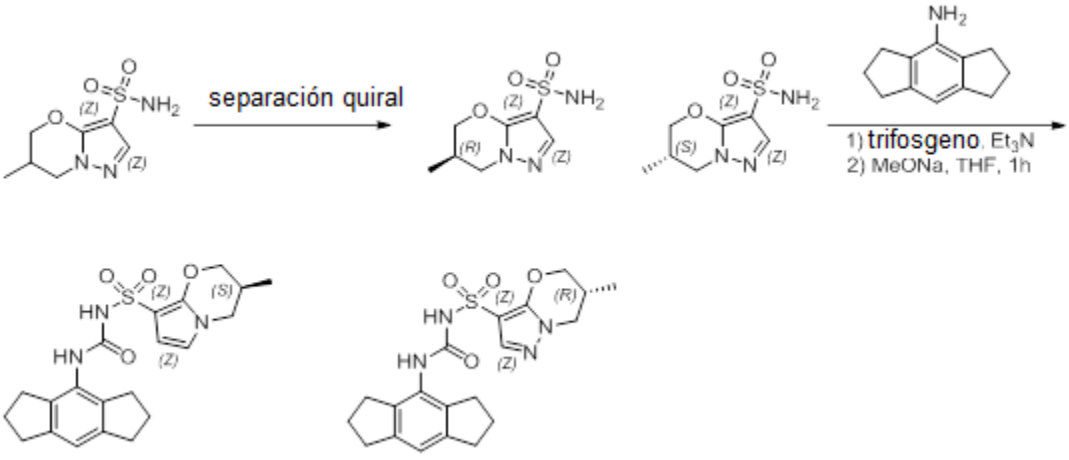
Paso 4

[00703] La *rac*-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se sintetizó usando la **Preparación A** para dar el producto deseado (29,7 mg, rendimiento: 18%) como un sólido blanco.

[00704] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,49 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,44-4,18 (m, 1H), 4,08 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,40 (superposición, 1H), 1,98-1,91 (m, 4H), 1,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS: m/z 417,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 29

[00705] A continuación se muestra la síntesis de (*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida y (*R*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00706] La *rac*-6-Metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (350 mg) se resolvió por HPLC prep quiral para dar (*S*)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (242 mg como sal de dietilamina) y (*R*)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (240 mg como sal de dietilamina)

Paso 2

[00707] La (*R*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se sintetizó como en la **Preparación A** para dar el producto deseado (112 mg, rendimiento: 37%) como un sólido blanco.

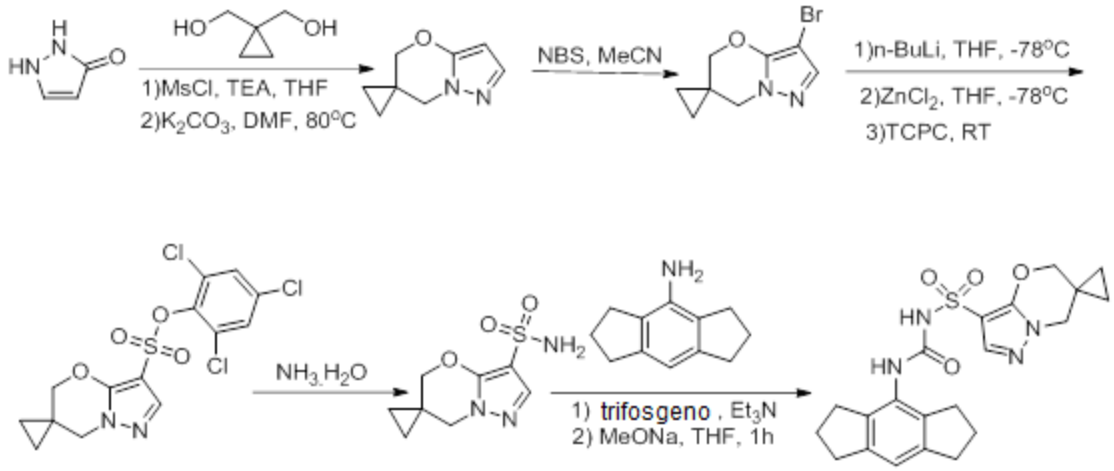
[00708] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,45 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,44-4,18 (m, 1H), 4,08 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,40 (superposición, 1H), 1,98-1,91 (m, 4H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS: m/z 417,1 ($M+H^+$).

[00709] La (*S*)-N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se preparó usando el mismo procedimiento.

[00710] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,45 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 4H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 417,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 30

[00711] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5',7'-dihidroespiro[ciclopropan-1,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina]-3'-sulfonamida .



Paso 1

[00712] A una solución de (1-hidroximetil-ciclopropil)-metanol (1,53 g, 15 mmol) y TEA (6,1 g, 60 mmol) en THF (45 ml), se agregó MsCl (3,8 g, 33 mmol) lentamente con hielo-refrigeración bajo N_2. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hr, la reacción se particionó entre EA (500 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite incoloro. Una mezcla de este aceite, 1,2-dihidro-pirazol-3-ona (1,3 g, 15 mmol) y K_2CO_3 (8,3 g, 60 mmol) en DMF (60 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se particionó entre EA (120 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar 5',7'-dihidroespiro[ciclopropan-1,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina] (380 mg, rendimiento: 17%) como un sólido blanco.

[00713] ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 4H), 0,81-0,49 (m, 4H). MS: m/z 151,0 ($M+H^+$).

Paso 2

[00714] Se agregó en porciones NBS (960 mg, 5 mmol) a una solución de 5',7'-dihidroespiro[ciclopropan-1,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina] (380 mg, 5,3 mmol) en MeCN (15 ml). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hr, la reacción se particionó entre EA (60 ml) y agua (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para 3'-bromo-5',7'-dihidroespiro[ciclopropan-1,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina] (380 mg, rendimiento: 66%) como un sólido amarillo.

[00715] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,33 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 0,86-0,81 (m, 4H). MS: m/z 230,9 ($M+H^+$).

Paso 3

[00716] El 5',7'-dihidroespiro[ciclopropan-1,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina]-3'-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo se sintetizó usando la **Preparación B** para dar el producto como un aceite amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación alguna.

Paso 4

[00717] La 5',7'-dihidroespiro[ciclopropan-1,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina]-3'-sulfonamida se sintetizó como en la **Preparación C** para dar el producto deseado (105 mg, rendimiento: 27% en 2 pasos) como un sólido blanco.

[00718] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,49 (s, 1H), 7,12 (brs, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 0,78 (s, 4H).

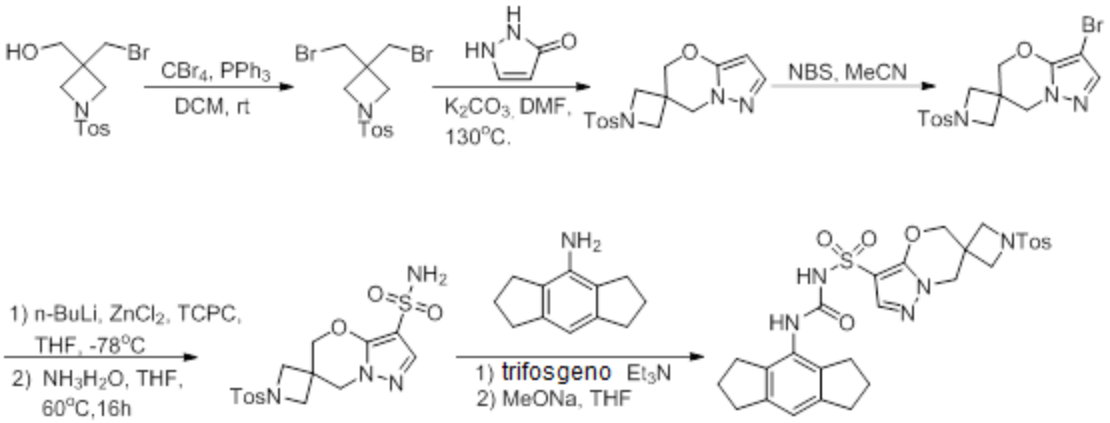
Paso 5

[00719] La N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5',7'-dihidroespiro[ciclopropan-1,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina]-3'-sulfonamida se sintetizó usando la **Preparación A** para dar el producto deseado (54 mg, rendimiento: 34%) como un sólido blanco.

[00720] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ =10,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,99-1,93 (m, 4H), 0,78 (s, 4H). MS: m/z 429,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 31

[00721] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-tosil-5',7'-dihidroespiro[azetidin-3,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina]-3'-sulfonamida .



Paso 1

[00722] A una solución de [3-bromometil-1-(tolueno-4-sulfonil)-azetidin-3-il]-metanol (4 g, 12 mmol) en DCM (60 ml) se agregó CBr_4 (6,4 g, 19,2 mmol) y PPh_3 (5,2 g, 19,2 mmol) a 0 °C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 hrs, la reacción se particionó entre DCM (200 ml) y H_2O (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar 3,3-bis-bromometil-1-(tolueno-4-sulfonil)-azetidina (3,8 g, rendimiento: 79%) como un sólido amarillo. MS: m/z 395,9 ($M+H^+$).

Paso 2

[00723] A una solución de 3,3-bis-bromometil-1-(tolueno-4-sulfonil)-azetidina (4,2 g, 10,6 mmol) y 1,2-dihidro-pirazol-3-ona (0,89 g, 10,6 mmol) en DMF (50 ml) se agregó K_2CO_3 (3,7 g, 26,5 mmol). Luego de agitar a 130 °C durante 16 hrs, la reacción se enfrió y se detuvo con la adición de EA (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EA (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar 1-tosil-5',7'-dihidroespiro[azetidin-3,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina] (1,4 g, rendimiento: 42%) como un sólido blanco. MS: m/z 320 ($M+H^+$).

Paso 3

[00724] Se agregó en porciones NBS (0,64 g, 3,6 mmol) a una solución de 1-tosil-5',7'-dihidroespiro[azetidin-3,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina] (1 g, 0,33 mmol) en MeCN (10 ml) a 0 °C y la reacción se agitó durante 2 hrs a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el material filtrado se purificó mediante HPLC en fase reversa (5% - 95% MeCN en H_2O) para dar 3'-bromo-1-tosil-5',7'-

dihidroespiro[azetidin-3,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina] (1,16 g, rendimiento: 83%) como un sólido amarillo. MS: m/z 398 ($M+H^+$).

Paso 4

[00725] El 1-tosil-5',7'-dihidroespiro[azetidin-3,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina]-3'-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo se sintetizó usando la **Preparación B** para dar el producto como un aceite amarillo.

[00726] La 1-tosil-5',7'-dihidroespiro[azetidin-3,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina]-3'-sulfonamida se sintetizó como en la **Preparación C** para dar el producto deseado (140 mg, rendimiento: 32%) como un sólido amarillo claro. MS: m/z 399,1 ($M+H^+$).

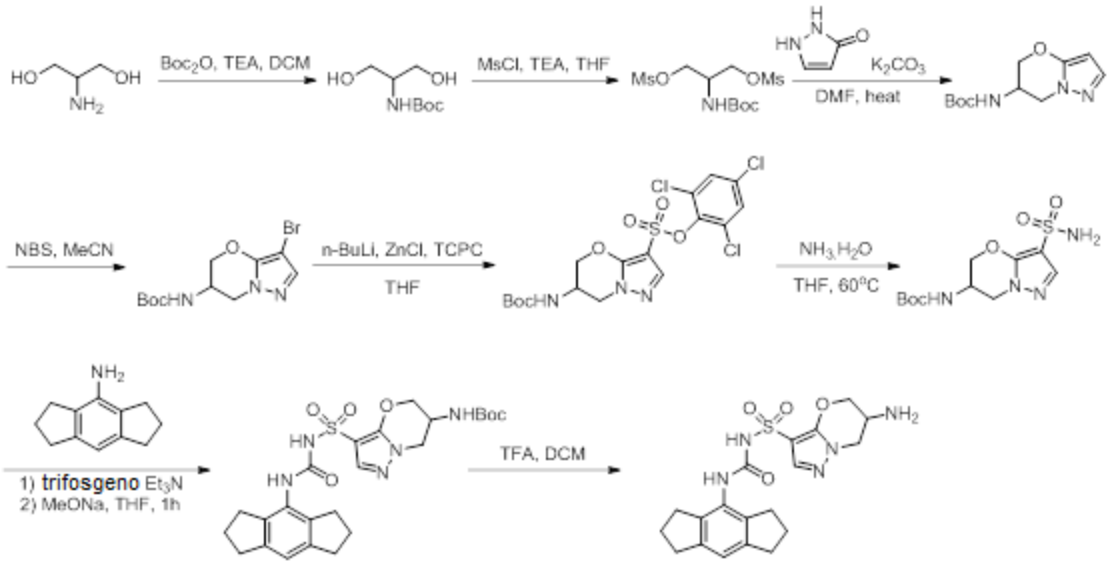
Paso 5

[00727] La N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-tosil-5',7'-dihidroespiro[azetidin-3,6'-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina]-3'-sulfonamida se sintetizó usando la **Preparación A** y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (24 mg, rendimiento: 22%) como un sólido blanco.

[00728] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,52 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,68 (s, 4H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,91-1,98 (m, 4H). MS: m/z 598,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 32

[00729] A continuación se muestra la síntesis de 6-Amino-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00730] A una solución de 2-aminopropan-1,3-diol (5,0 g, 54,9 mmol) y TEA (11,1 g, 109,9 mmol) en DCM (40 ml) se agregó Boc_2O (14,4 g, 65,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La reacción se particionó entre agua (80 ml) y EA (80 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar (1,3-dihidroxipropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo crudo como un sólido blanco que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 2

[00731] A una solución de (1,3-dihidroxipropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (crudo, ~21,0 mmol) y TEA (8,5 g, 84,0 mmol) en THF seco (30 ml) se agregó MsCl (5,3 g, 46,0 mmol) y a 0 °C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 hrs, la reacción se filtró. El material filtrado se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar dimetansulfonato de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propan-1,3-diilo (3,9 g, rendimiento: 53%) como un sólido blanco.

[00732] ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,36-4,22 (m, 5H), 3,07 (s, 6H), 1,44 (s, 9H).

Paso 3

[00733] Una mezcla de dimetansulfonato de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propan-1,3-diilo (3,9 g, 11,2 mmol), 1,2-dihidro-pirazol-3-ona (945 mg, 11,2 mmol) y K_2CO_3 (5,4 g, 39,3 mmol) en DMF (30 ml) se calentó a 80 °C durante 12 hrs. La reacción se enfrió y se particionó entre EA (150 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (80 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El

residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar (6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (975 mg, rendimiento: 13%) como un sólido blanco.

[00734] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,37 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 4,43-4,12 (m, 5H), 1,46 (s, 9H). MS: m/z 240,1 ($M+H^+$).

Paso 4

[00735] A una solución de (6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de tert-butilo (610 mg, 2,6 mmol) en MeCN, se agregó NBS (454 mg, 2,6 mmol) a 0 ºC bajo N_2 en dos porciones. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se particionó entre EA (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar (3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (640 mg, rendimiento: 79%) como un sólido blanco. MS: m/z 318,0 ($M+H^+$).

Paso 5

[00736] El 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo se sintetizó usando la **Preparación B** para dar el producto como un gel amarillo que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 6

[00737] Una mezcla de 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo (crudo, ~1,9 mmol), NH_4OH (20 ml) y THF (20 ml) se agitó a 60 ºC durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida hasta que quedó 10 ml de líquido. La solución remanente se acidificó con HCl 1 N a pH = 5 y se extrajo con EA (20 ml x2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 40/1) para dar (3-sulfamoil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (80 mg, rendimiento: 13% en 2 pasos) como un semisólido amarillo. MS: m/z 317,0 ($M-H^+$).

Paso 7

[00738] Se sintetizó (3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-Butilo usando la **Preparación A** para dar el producto deseado (28 mg, rendimiento: 22%) como un sólido blanco.

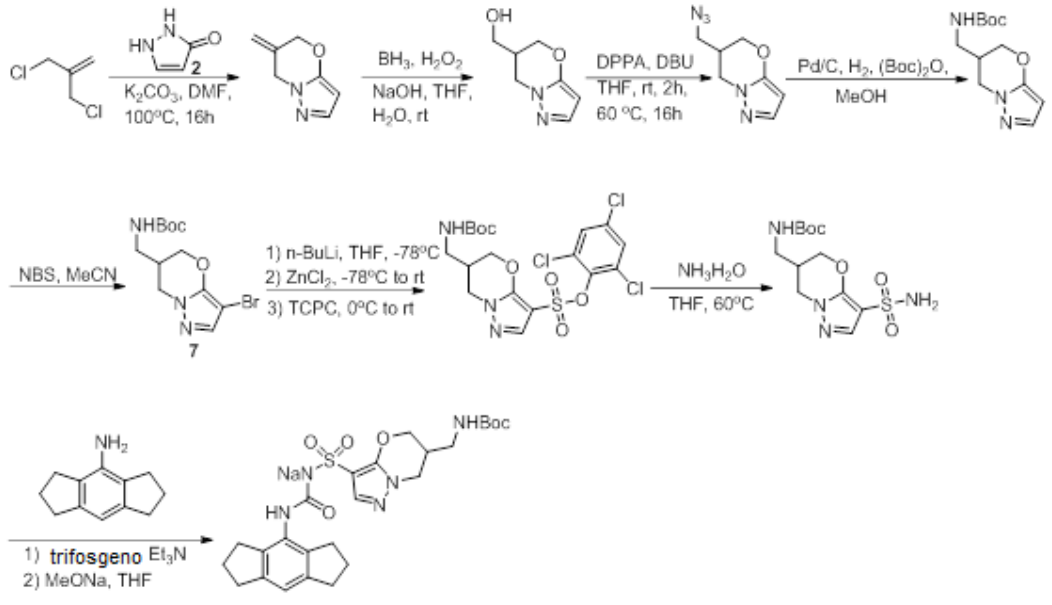
Paso 8

[00739] A una solución de (3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (28 mg, 0,05 mmol) en DCM (5 ml) se agregó TFA (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se concentró hasta secar y el residuo se trituró con EA para dar Sal TFA de 6-amino-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (5,4 mg, rendimiento: 23%) como un sólido blanco.

[00740] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,15 (brs, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,47 (superposición, 1H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,67-2,62 (m, 4H), 1,97-1,92 (m, 4H). MS: m/z 418,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 33

[00741] A continuación se muestra la síntesis de ((6-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)amida de sodio .



Paso 1

[00742] Una mezcla de 1,2-dihidro-pirazol-3-ona (10,42 g, 0,124 mol) y K_2CO_3 (42,8 g, 0,31 mol) en DMF (700 ml) se calentó a 100 ºC. Se agregó 3-Cloro-2-clorometil-propeno (15,5 g, 0,124 mol) y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 16 hrs. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre EA (200 ml) y H_2O (500 ml). La fase acuosa se extrajo con EA (200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar 6-metilen-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (1,7 g, rendimiento: 10%) como un aceite amarillo.

[00743] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,34 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,63 (s, 2H). MS: m/z 137,1 ($M+H^+$).

Paso 2

[00744] A una solución de 6-metilen-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (1,7 g, 12,5 mmol) en THF (20 ml) se agregó BH_3/Me_2S (10 M, 5 ml, 50 mmol) a 0 °C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 hrs, se agregaron lentamente solución de NaOH (3 M, 50 ml, 150 mmol) y H_2O_2 (30%, 5,7 g, 50 mmol) a la reacción. Luego de agitar a 80 °C durante 2 hrs, la reacción se enfrió. Se agregó solución saturada acuosa de Na_2SO_3 (50 ml) a la reacción. Luego de agitar a temperatura ambiente por 0,5 hr, la mezcla resultante se extrajo con EA (100 ml x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar (6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)-metanol (1,3 g, rendimiento: 68%) como un aceite amarillo.

[00745] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 11,4, 3 Hz, 1H), 4,28-4,12 (m, 2H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,77 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,58-2,50 (m, 1H).

Paso 3

[00746] A una solución de (6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)-metanol (2,05 g, 13,3 mmol) en THF (30 ml) se agregó DPPA (7,3 g, 26,6 mmol) y DBU (6,1 g, 39,9 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a 60 °C durante 16 hrs. La reacción se detuvo mediante la adición de EA (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EA (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar 6-azidometil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (1,24 g, rendimiento: 62%) como un aceite amarillo. MS: m/z 180,3 ($M+H^+$).

Paso 4

[00747] A una solución de 6-azidometil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (1,24 g, 16,9 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó Boc_2O (3 g, 13,8 mmol) y Pd/C (5%, 0,2 g). La mezcla se agitó bajo H_2 (balón atmosférico) a temperatura ambiente durante 16 hrs. La reacción se filtró y el material filtrado se concentró para dar a producto crudo, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. MS: m/z 254,0 ($M+H^+$).

Paso 5

[00748] Se agregó NBS (1,3 g, 24,7 mmol) en porciones a una solución de ((6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (crudo, 6,9 mmol) en MeCN (20 ml) a 0 ºC y la reacción se agitó durante 2 hrs a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC en fase reversa (5% - 95% MeCN en H_2O) para dar ((3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,62 g, rendimiento: 71%) como un sólido amarillo. MS: m/z 331,9 ($M+H^+$).

Paso 6

[00749] Se sintetizó 6-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo usando la **Preparación B** para dar el producto como un aceite amarillo que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 7

[00750] ((3-sulfamoil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)carbamato de *tert*-butilo se sintetizó como en la **Preparación C** para dar el producto deseado (80 mg, rendimiento: 33% en 2 pasos) como un sólido amarillo claro. MS: m/z 333,4 ($M+H^+$).

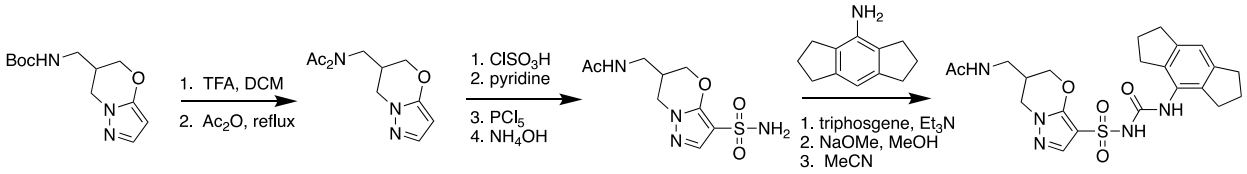
Paso 8

[00751] Se sintetizó ((6-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)amida como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (27 mg, rendimiento: 21%) como un sólido blanco.

[00752] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,78 (dd, *J* = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,40-2,3 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 4H), 1,39 (s, 9H). MS: m/z 532,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 34

[00753] A continuación se muestra la síntesis de *rac*-N-((3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida .



Paso 1

[00754] A una solución de *rac*- ((6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (crudo, ~1,05 mmol) en DCM (3 ml) se agregó TFA (1 ml). Después se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 hrs, la solución se concentró y se disolvió con Ac_2O (3 ml). Luego de agitar a reflujo durante 3 hrs, la solución de reacción se detuvo con la adición de EA (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EA (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar *rac*-N-acetil-N-((6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida (90 mg, rendimiento: 31%) como un aceite amarillo. MS: m/z 238,4 ($M+H^+$).

Paso 2

[00755] A una solución de *rac*-N-acetil-N-((6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida (90 mg, 0,38 mmol) en DCM (2 ml) se agregó $ClSO_3H$ (0,075 ml, 1,14 mmol) por goteo a 0 °C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 hrs, piridina (0,092 ml, 1,14 mmol) se agregó a la reacción por goteo a 0 °C, seguido por la adición de PCl_5 (237 mg, 1,14 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se vertió en hielo-agua (2 ml) y se extrajo con EA (10 ml x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar a producto crudo, el cual se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3

[00756] A una solución de cloruro de *rac*-6-((N-acetilacetamido)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonilo (crudo, ~0,387 mmol) en THF (3 ml) se agregó $NH_3.H_2O$ (3 ml). Luego de agitar a 60 °C durante 2 hrs, la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 1 ml. La suspensión residual se acidificó con HCl ac. (1 N) a pH = 3 y se filtró. El material filtrado se purificó mediante HPLC en fase

reversa (MeCN/H_2O) para dar *rac*-N-((3-sulfamoil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida (67 mg, rendimiento: 64%) como un sólido blanco.

[00757] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,02 (brs, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,65 (brs, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,50 (superposición, 1H), 1,76 (s, 3H).

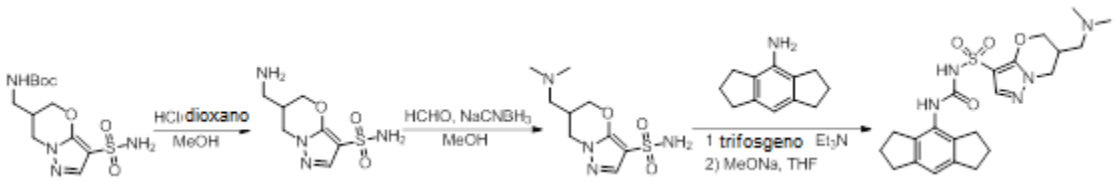
Paso 4

[00758] Se sintetizó *rac*-N-((3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (34 mg, rendimiento: 48%) como un sólido blanco.

[00759] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,47 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,50 (superposición, 1H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,83 (s, 3H). MS: m/z 474,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 35

[00760] A continuación se muestra la síntesis de *rac*-6-((Dimetilamino)metil)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00761] A una solución de *rac*- ((3-sulfamoil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (110 mg, 0,33 mmol) en MeOH (2 ml) se agregó HCl/dioxano (4 M, 1 ml, 4 mmol) a 0 °C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 hrs, la solución se concentró para dar el crudo de clorhidrato de *rac*-6-(aminometil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2

[00762] A una solución de clorhidrato de *rac*-6-(aminometil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (crudo, 0,33 mmol) en MeOH (2 ml) se agregó HCHO (1,5 ml) y $NaCNBH_3$ (20,8 mg, 0,33 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 3 hrs, la reacción se filtró y el

material filtrado se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN/H_2O) para dar *rac*-6-((dimetilamino)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (50 mg, rendimiento: 59%) como un sólido blanco. MS: m/z 261,1 ($M+H^+$).

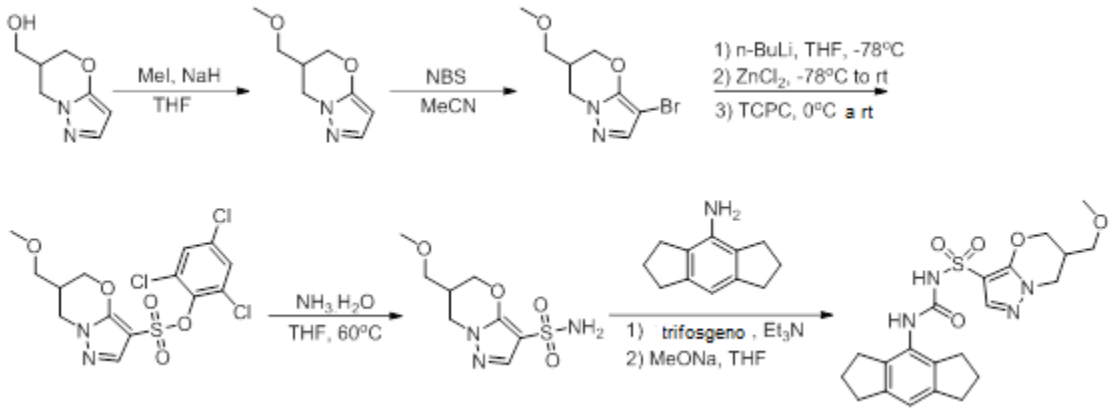
Paso 3

[00763] Se sintetizó *rac*-6-((dimetilamino)metil)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (27 mg, rendimiento: 21%) como un sólido blanco.

[00764] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + CD_3OD): δ = 7,37 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,95-1,85 (m, 4H). MS: m/z 460,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 36

[00765] A continuación se muestra la síntesis de *rac*-N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00766] A una solución de *rac*-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)-metanol (0,6 g, 3,9 mmol) en THF (10 ml) se agregó NaH (187 mg, 4,7 mmol) seguido por MeI (667 mg, 4,7 mmol) a 0 °C. Luego de agitar a durante la noche, la reacción se detuvo con la adición de EA (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EA (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar *rac*-6-metoximetil-6,7-dihidro-5H-

pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (270 mg, rendimiento: 41%) como un sólido amarillo. MS: m/z 169,3 ($M+H^+$).

Paso 2

[00767] NBS (256 mg, 1,44 mmol) se agregó en porciones a una solución de 6-metoximetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (230 mg, 1,37 mmol) en MeCN (5 ml) a 0 ºC y la reacción se agitó durante 2 hrs a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el material filtrado se purificó mediante HPLC en fase reversa (5% - 95% MeCN en H_2O) para dar 3-bromo-6-(metoximetil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (220 mg, rendimiento: 65%) como un aceite amarillo. MS: m/z 247,3 ($M+H^+$).

Paso 3

[00768] 2,4,6-triclorofenilo 6-(metoximetil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato se sintetizó usando la **Preparación B** para dar el producto como un aceite amarillo que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 4

[00769] Se sintetizó 6-(metoximetil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida como en la **Preparación C** para dar el producto deseado (25 mg, rendimiento: 13% en 2 pasos) como un sólido amarillo claro.

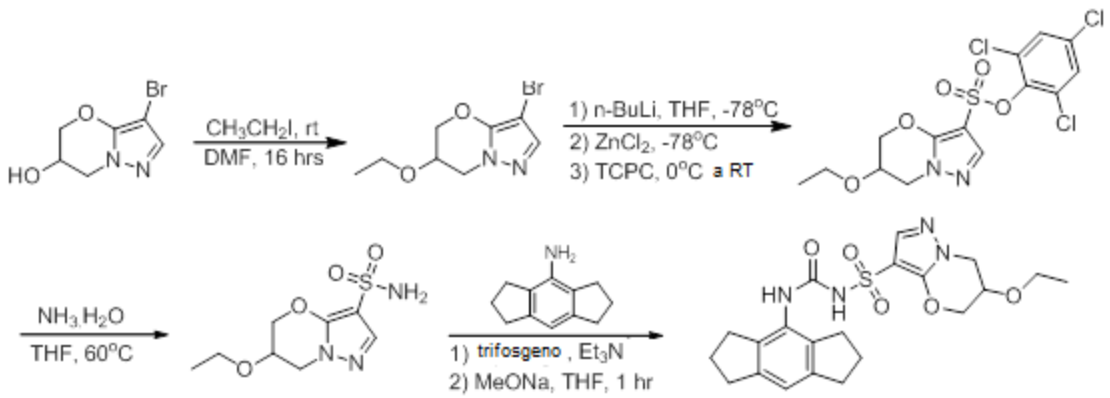
Paso 5

[00770] Se sintetizó N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-(metoximetil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (9 mg, rendimiento: 20%) como un sólido blanco.

[00771] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,46 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,51 (dd, *J* = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,2, 7,2 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 12,4, 7,2 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,61-2,58 (m, 5H), 1,99-1,92 (m, 4H). MS: m/z 446,8 ($M+H^+$).

Ejemplo 37

[00772] A continuación se muestra la síntesis de *rac*-6-Etoxi-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00773] A una solución de *rac*-3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ol (700 mg, 3,2 mmol) en DMF (10 ml) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 192 mg, 4,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo N_2. Luego se agregó iodoetano (549 mg, 3,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EA (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar *rac*-3-bromo-6-etoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (640 mg, rendimiento: 81%) como un sólido blanco.

[00774] MS: m/z 248,9 ($M+H^+$).

Paso 2

[00775] Se sintetizó 6-etoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo usando la **Preparación B** para dar el producto como un aceite amarillo que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 3

[00776] Una solución de *rac*- 6-etoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo (crudo) y $NH_3.H_2O$ (8,4 ml) en THF (8,4 ml) se agitó a 60 °C durante 16 hrs. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar *rac*-6-etoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (222,0 mg, rendimiento: 35%) como un sólido blanco.

[00777] MS: m/z 247,9 ($M+H^+$).

Paso 4 – Preparación F

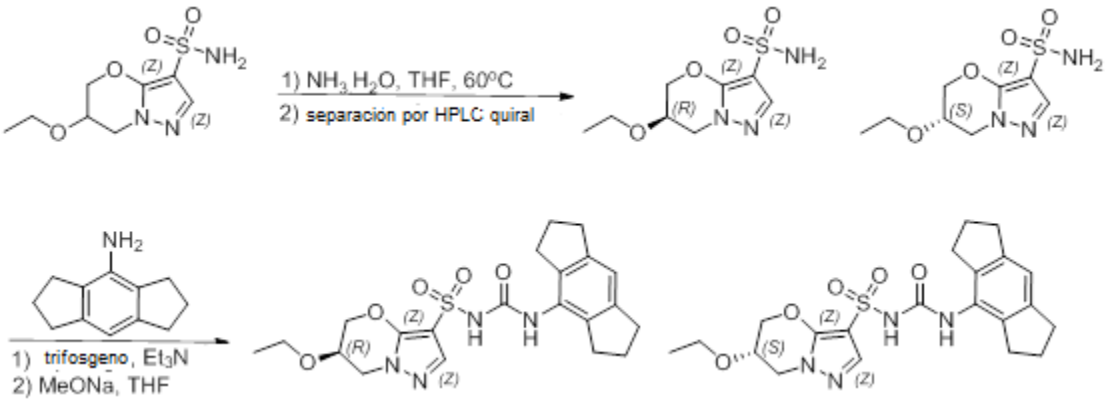
[00778] A una solución de *rac*-6-etoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (116 mg, 0,47 mmol) en THF (8,0 ml) se agregó MeONa (28 mg, 0,52 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos para dar una suspensión de sal de sodio.

[00779] En otro recipiente, a una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (81 mg, 0,47 mmol) y TEA (142 mg, 1,4 mmol) en THF (10 ml) se agregó trifosgeno (56,0 mg, 0,19 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 20 minutos. La mezcla de reacción luego se filtró. El material filtrado se agregó a la suspensión de sal de sodio anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de esto, la solución de reacción se particionó entre EA (60 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se acidificó a pH = 5 con HCl conc. y se extrajo con EA (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta que aparezca un sólido blanco. El sólido formado se recogió mediante filtración y se secó para dar *rac*-6-etoxi-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (68 mg, rendimiento: 32%) como un sólido blanco.

[00780] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,48 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,99-1,91 (m, 4H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: m/z 447,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 38

[00781] Síntesis de (*R*)-6-Etoxi-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida y (*S*)-6-etoxi-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00782] La *rac*-6-Etoxi-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (222 mg) se resolvió por HPLC prep quiral para dar (*R*)-6-etoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (20 mg) como un sólido blanco y (*S*)-6-etoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (20 mg) como un sólido blanco.

Paso 2

[00783] La (*R*)-6-etoxi-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se sintetizó como se describe en la **Preparación F** para dar el producto deseado (5,0 mg, rendimiento: 14%) como un sólido blanco.

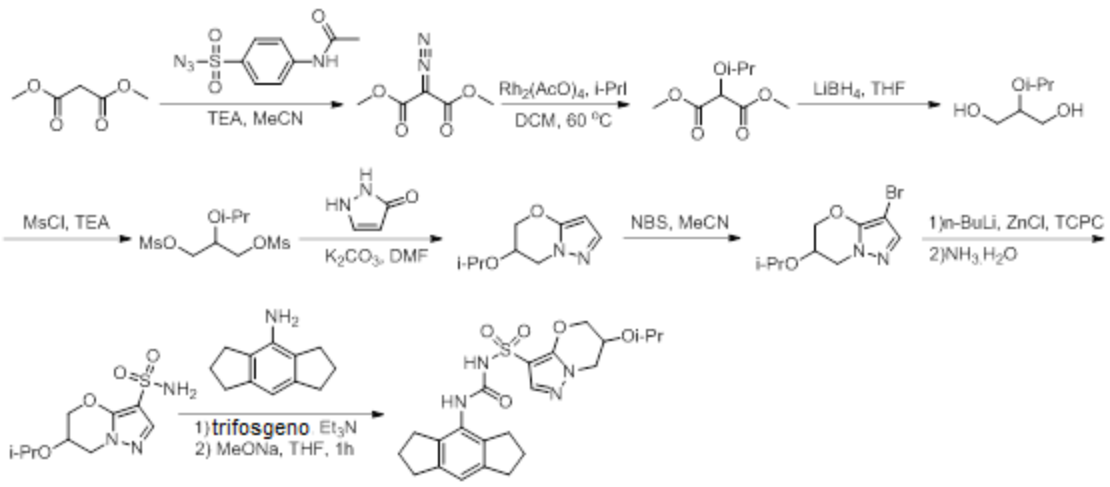
[00784] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,47 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,59 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,99-1,91 (m, 4H), 1,09 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 447,1 ($M+H^+$).

[00785] La (*S*)-6-etoxi-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se preparó usando el mismo procedimiento.

[00786] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,47 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,53 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,98-1,91 (m, 4H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: m/z 447,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 39

[00787] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-isopropoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00788] A una solución de malonato de dimetilo (5,0 g, 38,0 mmol) y TEA (7,7 g, 76,0 mmol) en MeCN (80 ml) se agregó azida de 4-acetamidobencenosulfonilo (9,1 g, 38,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La reacción se filtró y el material filtrado se particionó entre agua (80 ml) y EA (80 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar 2-diazomalonato de dimetilo (3,9 g, rendimiento: 53%) como un aceite amarillo.

Paso 2

[00789] A una solución de 2-diazomalonato de dimetilo (3,4 g, 21,5 mmol) y $Rh_2(Ac)_4$ (36 mg, 0,2 mmol) en DCM (10 ml) se agregó i-PrOH (132,0 g, 0,2 mol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 4 hrs. La reacción se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar 2-isopropoximalonato de dimetilo (3,7 g, rendimiento: 90%) como un aceite incoloro.

[00790] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,60 (s, 1H), 3,81-3,74 (m, 7H), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Paso 3

[00791] A una solución de 2-isopropoximalonato de dimetilo (3,7 g, 19,4 mmol) en THF seco (30 ml) se agregó $LiBH_4$ (2 M en THF, 19,4 ml, 38,7 mol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La reacción se detuvo mediante H_2O (20 ml) y la mezcla se secó sobre $MgSO_4$. La reacción se filtró y el material filtrado se concentró hasta secar para dar 2-isopropoxipropan-1,3-diol (2,5 g, rendimiento: 96%) como un aceite incoloro.

[00792] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,72-3,50 (m, 6H), 1,26 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Paso 4

[00793] A una solución de 2-isopropoxipropano-1,3-diol (2,5 g, 18,7 mmol) y TEA (5,7 g, 56,0 mmol) en THF seco (30 ml) se agregó MsCl (4,7 g, 41,0 mmol) a 0 ºC. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 hrs, la reacción se filtró. El material filtrado se concentró hasta secar para dar dimetansulfonato de 2-isopropoxipropan-1,3-diilo crudo como un sólido blanco que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 5

[00794] Una mezcla de dimetansulfonato de 2-isopropoxipropan-1,3-diilo (crudo, ~18,7 mmol), 1,2-dihidro-pirazol-3-ona (1,6 g, 18,7 mmol) y K_2CO_3 (7,7 g, 56,0 mmol) en DMF (40 ml) se calentó a 100 ºC durante 16 horas. La reacción se enfrió y se particionó entre EA (150 ml) y agua (200 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (80 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/2) para dar 6-isopropoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (2,1 g, rendimiento: 88%) como un sólido blanco.

[00795] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,33 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,31-3,84 (m, 5H), 3,84-3,80 (m, 1H), 1,22-118 (m, 6H). MS: m/z 183,3 ($M+H^+$).

Paso 6

[00796] A una solución de 6-isopropoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (1,0 g, 7,8 mmol) en MeCN, se agregó NBS (1,5 g, 8,6 mmol) a 0 ºC bajo N_2 en dos porciones. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La reacción se particionó entre EA (40 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar 3-bromo-6-isopropoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (1,2 g, rendimiento: 75%) como un sólido amarillo. MS: m/z 261,2 ($M+H^+$).

Paso 7

[00797] Se sintetizó 6-isopropoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo usando **Preparación B** para dar el producto como un gel amarillo que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

[00798] Se sintetizó 6-isopropoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida como en la **Preparación C** para dar el producto deseado (110 mg, rendimiento: 22% en 2 pasos) como un sólido amarillo. MS: m/z 262,3 ($M+H^+$).

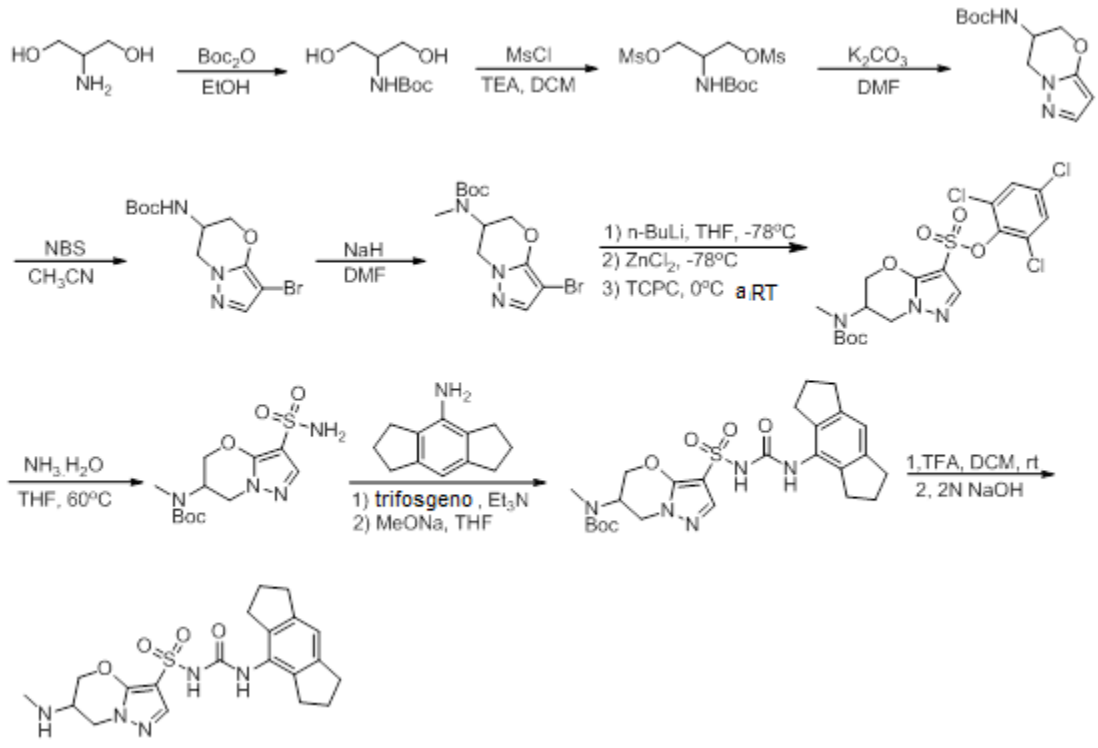
Paso 8

[00799] Se sintetizó N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-isopropoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida usando la **Preparación A** para dar el producto deseado (18 mg, rendimiento: 10%) como un sólido blanco.

[00800] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,47 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,28-4,24 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 2,61 (superposición, 4H), 1,97-1,91 (m, 4H), 1,09-1,05 (m, 6H). MS: m/z 461,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 40

[00801] A continuación se muestra la síntesis de *rac*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



Paso 1

[00802] A una solución de 2-aminopropan-1,3-diol (10,0 g, 0,1 mol) en EtOH (100 ml) se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (24,0 g, 0,1 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La solución de reacción se concentró al vacío hasta secar para dar (1,3-dihidroxipropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (21,0 g, rendimiento: 100%) como un sólido blanco.

Paso 2

[00803] A una solución de (1,3-dihidroxipropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (21,0 g, 0,1 mol) y TEA (23,0 g, 0,2 mol) en CH_2Cl_2 seco (200 ml) se agregó MsCl (26,0 g, 0,2 mol) a 0 ^oC. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 hrs, la reacción se filtró. El material filtrado se concentró hasta secar para dar dimetansulfonato de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propan-1,3-diilo crudo (37,0 g, rendimiento: 97%) como un sólido blanco que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 3

[00804] Se calentaron dimetansulfonato de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propan-1,3-diilo (37,3 g, 0,11 mol), 1H-pirazol-3(2H)-ona (9,0 g, 0,11 mol) y K_2CO_3 (30,0 g, 0,22 mol) en DMF (300 ml) a 120 ^oC durante 16 hrs. Después de la concentración, el residuo se particionó entre EA (300 ml) y agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo con EA (300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío hasta secar para dar *rac*- (6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (8,8 g, rendimiento: 34%) como un sólido amarillo. MS: m/z 240,0 ($M+H^+$).

Paso 4

[00805] Se agregó en porciones NBS (6,5 g, 37,0 mmol) a una solución de *rac*- (6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (8,8 g, 37,0 mmol) en MeCN (100 ml) a 0 ^oC y la reacción se agitó durante 2 hrs a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar *rac*- (3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (2,5 g, rendimiento: 21%) como un sólido amarillo.MS: m/z 319,9 ($M+H^+$).

Paso 5

[00806] A una solución de *rac*- (3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (900 mg, 2,8 mmol) en DMF (10 ml) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 226 mg, 5,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo N_2. Luego se agregó iodometano

(2,0 g, 14,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EA (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar *rac*- (3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (550 mg, rendimiento: 59%) como un sólido amarillo.

[00807] ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,36 (s, 1H), 4,6 (br, 1H), 4,38-4,29 (m, 4H), 2,82 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 1,50 (s, 9H). MS: m/z 333,9 ($M+H^+$).

Paso 6

[00808] Se sintetizó *rac*- 6-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo usando la **Preparación B** para dar el producto como un aceite amarillo que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 7

[00809] Una solución de *rac*- 6-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo (crudo) y $NH_3.H_2O$ (3,0 ml) en THF (5,0 ml) se agitó a 60ºC durante 16 hrs. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 25/1) para dar metil(3-sulfamoil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (26,0 mg, rendimiento: 8%, 2 pasos) como un aceite incoloro.

[00810] ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,64 (s, 1H), 5,14 (br, 2H), 4,68 (br, 1H), 4,53-4,44 (m, 2H), 4,38-4,26 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). MS: m/z 276,9 ($M-56+H^+$).

Paso 8

[00811] Se sintetizó (3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-Butilo como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (40 mg, rendimiento: 95%) como un sólido blanco. MS: m/z 476,0 ($M-55^-$).

Paso 9

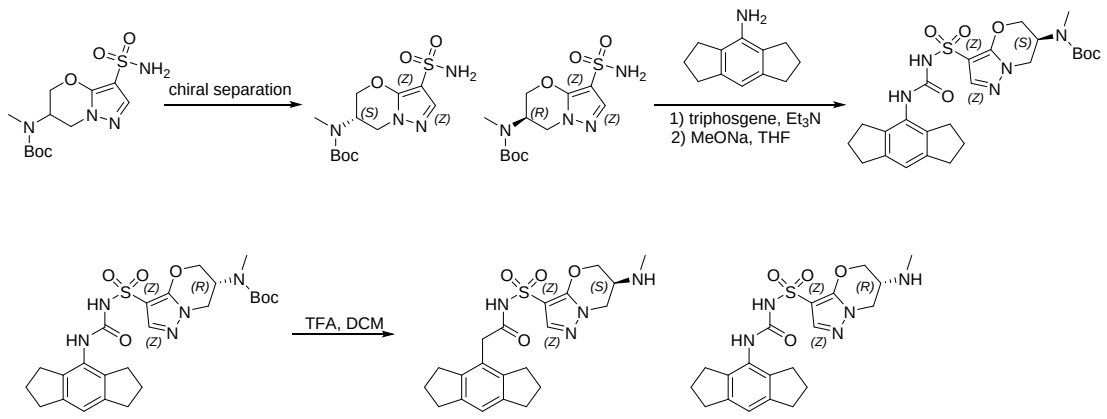
[00812] A una solución de (3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (40 mg, 0,08 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó TFA (0,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se concentró la mezcla al vacío para eliminar el solvente. El residuo se trató con solución 2 M de NaOH a pH > 13. La solución resultante se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para

dar *rac*- ((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio (25,0 mg, 78%) como un sólido blanco.

[00813] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,33 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25-4,10 (m, 3H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,77-2,73 (m, 4H), 2,67-2,63 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,92-1,88 (m, 4H). MS: m/z 432,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 41

[00814] A continuación se muestra la síntesis de (*R*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio y (*S*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



Paso 1

[00815] La *rac*-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (400 mg, 1,2 mmol) se resolvió por HPLC prep quiral para dar (*R*)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (240 mg, rendimiento: 60%) como un sólido blanco y (*S*)- N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (150 mg, rendimiento: 37%) como un sólido blanco.

Paso 2:

[00816] Se sintetizó (*R*)- (3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (200 mg, rendimiento: 52%) como un sólido blanco.

[00817] Se preparó (*S*)- (3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo usando el mismo procedimiento.

Paso 3

[00818] A una solución de (*R*)- (3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (250 mg, 0,75 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agregó TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la mezcla se concentró al vacío para eliminar el solvente. El residuo se trató con 2 M de solución de NaOH a pH > 13. La solución resultante se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar (*R*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio (130 mg, 30%) como un sólido blanco.

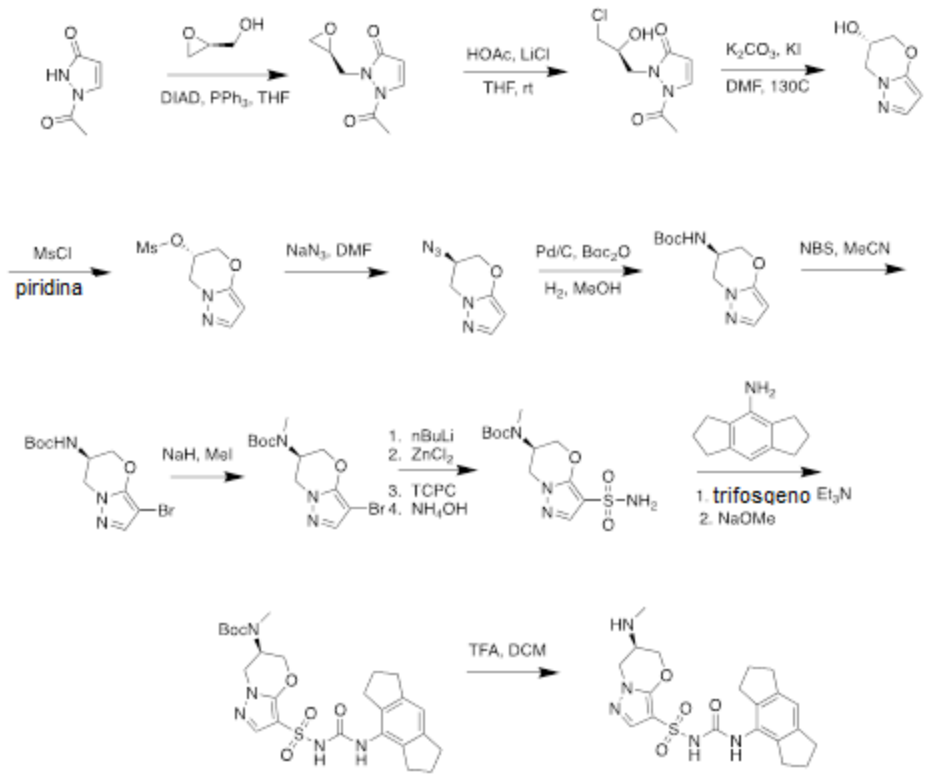
[00819] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,50 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 4,28 (dd, *J* = 10,8 Hz, 2,4Hz, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,85 (dd, *J* = 11,6 Hz, 4,8Hz, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 4H). MS: m/z 432,1 ($M+H^+$).

[00820] Se preparó (*S*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio usando el mismo procedimiento.

[00821] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ = 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 2,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,33-2,27 (m, 3H), 1,97-1,83 (m, 4H). MS: m/z 432,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 42

[00822] A continuación se muestra la síntesis de (*R*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida .



Paso 1

[00823] Una mezcla de 1-acetil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (10,0 g, 0,79 mmol), (*S*)-oxiran-2-ilmetanol (7,0 g, 95 mmol) y PPh_3 (31,0 g, 118,5 mmol) en THF (100 ml) se enfrió a 0ºC bajo N_2. A la mezcla se agregó DIAD (23,3 ml, 118,5 mmol) en THF (25 ml) lentamente. La reacción se agitó por una hora adicional a 0ºC. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar (*S*)-1-acetil-2-(oxiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona (10,1 g, rendimiento: 70%) como un sólido blanco.

[00824] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,07 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,58 (s, 3H).

Paso 2

[00825] A una solución de (*S*)-1-acetil-2-(oxiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona (55,0 g, 300 mmol) en AcOH (52 ml, 900 mmol) y THF (250 ml), se agregó $LiCl.H_2O$ (29,0 g, 480 mmol) a 0 ºC en lotes. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de la eliminación de AcOH y THF al vacío, el residuo se particionó entre EA (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EA (50 ml × 4). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera (100

ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar (*S*)-1-acetil-2-(3-cloro-2-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona crudo (59,0 g, 90%) como un sólido incoloro que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

[00826] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,07 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,78-3,64 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

Paso 3

[00827] Una mezcla de (*S*)-1-acetil-2-(3-cloro-2-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona (65,4 g, 0,3 mol), K_2CO_3 (82,8 g, 0,6 mol) y KI (9,96 g, 60 mmol) en DMF (500 ml) se agitó a 130 ºC durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EA) para dar (*S*)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-ol (27,6 g, rendimiento: 66%) como un sólido blanco.

[00828] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,28-4,09 (m, 4H), 3,94-3,87 (m, 1H).

Paso 4

[00829] A una solución de (*S*)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ol (28,0 g, 0,2 mol) en piridina (200 ml) se agregó cloruro de metansulfonilo (23,0 g, 0,2 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró al vacío hasta secar y el residuo se particionó entre EA (300 ml) y agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo con EA (300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío hasta secar para dar (*S*)- metansulfonato de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ilo (44,0 g, rendimiento: 99%) como un sólido blanco que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 5

[00830] Una mezcla de (*S*)- metansulfonato de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-ilo (44,0 g, 0,2 mol) y NaN_3 (26,0 g, 0,4 mol) en DMF seco (300 ml) se agitó a 120ºC durante 2 hrs. Luego la mezcla se usó para el siguiente paso directamente sin purificación alguna.

Paso 6

[00831] Una solución de (*R*)-6-azido-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (cruda, solución en DMF), Boc_2O (44 g, 0,2 mol) y Pd/C (3,0 g) en MeOH (300 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una

atmósfera de hidrógeno (50 Psi) durante 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró y se concentró hasta secar al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar (*R*)- (6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (30 g, 63%) como un sólido blanco.

Paso 7

[00832] Se agregó NBS en porciones (10,7 g, 60,0 mmol) a una solución de (*R*)- (6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (14,0 g, 60,0 mmol) en MeCN (200 ml) a 0 ^{o}C y la reacción se agitó durante 2 hrs a temperatura ambiente. Luego de la filtración, el material filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/2) para dar (*R*)- (3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (20,5 g, crudo) como un sólido amarillo. MS: m/z 320,0 ($M+H^+$).

Paso 8

[00833] A una solución de (*R*)- (3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (20,5 g, 64,4 mmol) en DMF (150 ml) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 5,2 g, 130,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo N_2. Luego se agregó iodometano (46,0 g, 320,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EA (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (150 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 3/1) para dar (*R*)- (3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (18 g, rendimiento: 90%) como un sólido blanco. MS: m/z 334,0 ($M+H^+$).

Paso 9

[00834] Se sintetizó (*R*)-2 6-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de ,4,6-triclorofenilo usando la **Preparación B** para dar el producto como un aceite amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación.

Paso 10

[00835] Una solución de (*R*)- 6-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo (crudo) y $NH_3.H_2O$ (12,0 ml) en THF (50,0 ml) se agitó a 60°C durante 16 hrs. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 25/1) para dar (*R*)- metil(3-sulfamoil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-

b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (1,8 g, rendimiento: 25%, 2 pasos) como un sólido amarillo. MS: m/z 333,1 ($M+H^+$).

Paso 11

[00836] Se sintetizó (*R*)- (3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (230 mg, rendimiento: 96%) como un sólido amarillo.

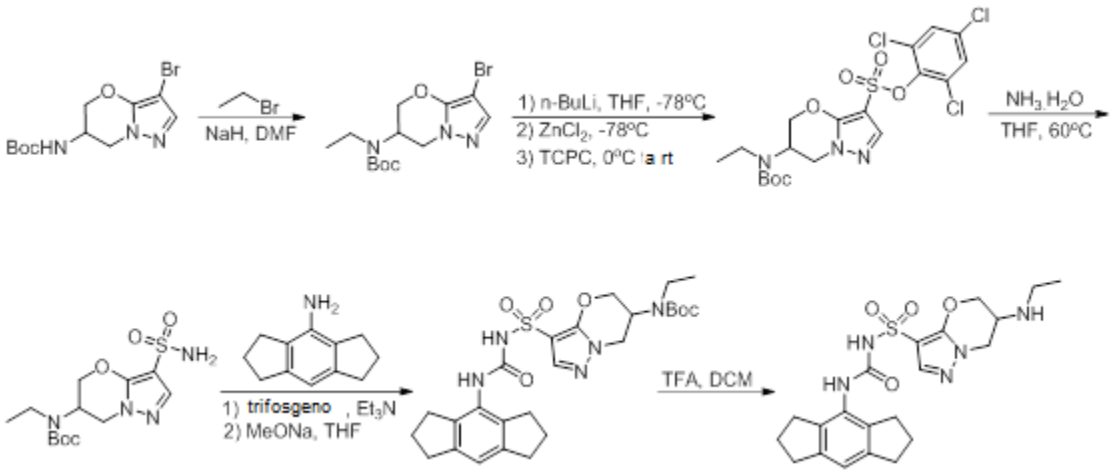
Paso 12

[00837] A una solución de (*R*)- (3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil) sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (230 mg, 0,43 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó TFA (0,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la mezcla se concentró al vacío para eliminar el solvente. El residuo se trató con 2 M de solución de NaOH a pH > 13. La solución resultante se purificó mediante HPLC en fase reversa (0%-50% MeCN en H_2O) para dar (s)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio (150,0 mg, 80%) como un sólido blanco.

[00838] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,26 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,19-4,07 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,09 (br, 1H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 4H). MS: m/z 432,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 43

[00839] A continuación se muestra la síntesis de *rac*-6-(Etilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1~3

[00840] Estos tres pasos son similares al procedimiento general de ((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio.

Paso 4

[00841] El *rac*- etil(3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-Butilo se sintetizó como se describe en la **Preparación F** para dar el producto deseado (100 mg, rendimiento: 64%) como un sólido blanco. MS: m/z 546,3 ($M+H^+$)

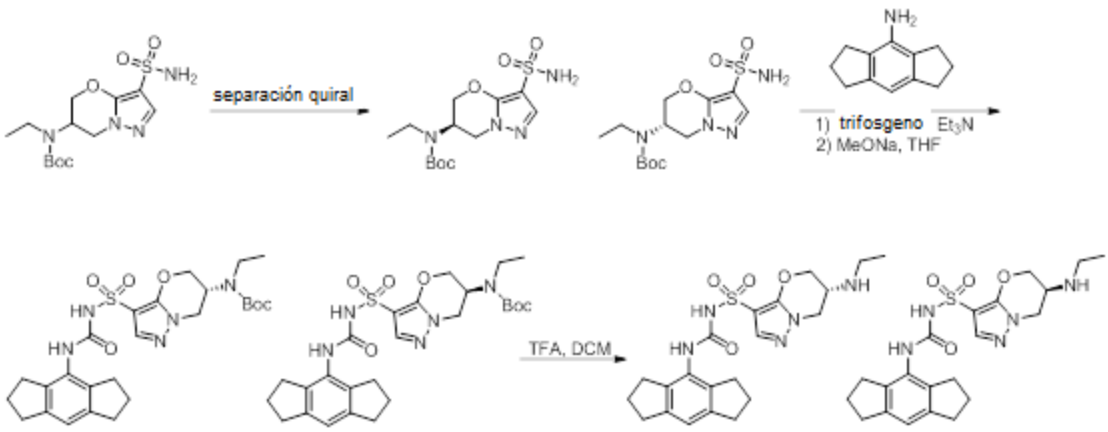
Paso 5

[00842] A una solución de *rac*- etil(3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,2 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó TFA (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la mezcla se concentró para eliminar el solvente. El residuo se coevaporó con CH_2Cl_2 (5 ml x3) y luego se purificó por HPLC en fase reversa [0%-95% MeCN en H_2O (0,1% $NH_3.H_2O$)] para dar *rac*-6-(etilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (60 mg, 73%) como un sólido blanco.

[00843] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,91 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,41 (dd, *J* = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 3,33 (superposición, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,68-2,58 (m, 6H), 2,00-1,91 (m, 4H), 1,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: m/z 446,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 44

[00844] A continuación se muestra la síntesis de clorhidrato de (*R*)-6-(Etilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida y clorhidrato de (*S*)-6-(etilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00845] El *rac*- etil(3-sulfamoil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-Butilo (120 mg) se resolvió por HPLC prep quiral para dar

[00846] (*R*)- etil(3-sulfamoil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (pico 1, 52 mg) y (*S*)- etil(3-sulfamoil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert-butilo* (pico 2, 48 mg).

Paso 2

[00847] Este paso es similar al procedimiento general de *rac*-6-(etilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida.

Paso 3

[00848] A una solución de (*R*)- etil(3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (40 mg, 0,1 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó TFA (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la mezcla se concentró para eliminar el solvente. El residuo se coevaporó con CH_2Cl_2 (5 ml x3) y luego se neutralizó a pH = 8 con $NaHCO_3$ sat. La solución resultante se acidificó a pH = 5 con HCl ac. (2 N) y luego se purificó por HPLC en fase reversa [0%-95% MeCN en H_2O] para dar clorhidrato de (*R*)-6-(etilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (15 mg, 22%) como un sólido blanco.

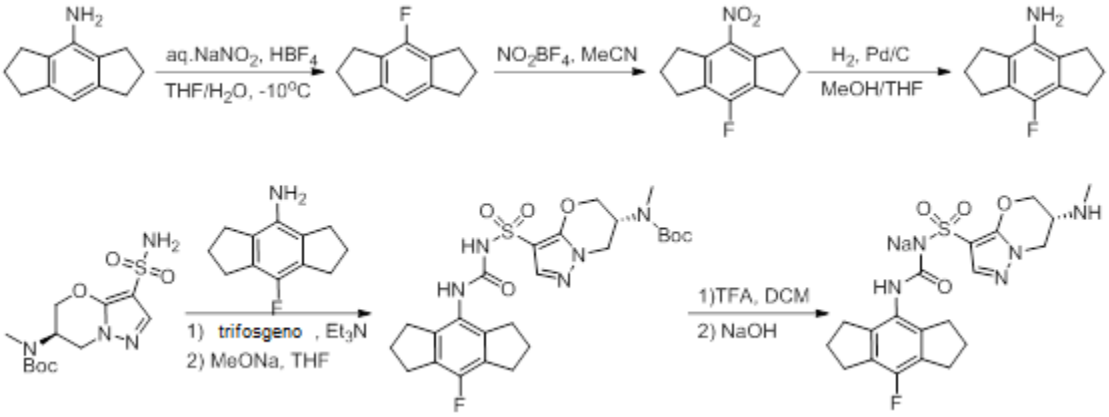
[00849] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,74 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,32 (superposición, 1H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,64-2,59 (m, 6H), 2,00-1,89 (m, 4H), 1,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: m/z 446,1 ($M+H^+$).

[00850] El clorhidrato de (*S*)-6-(etilamino)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se preparó usando el mismo procedimiento.

[00851] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,89 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,41 (dd, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 10,8, 5,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 3,00 (superposición, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,63-2,58 (m, 6H), 1,97-1,93 (m, 4H), 1,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: m/z 446,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 45

[00852] A continuación se muestra la síntesis de (*R*)-((8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



Paso 1

[00853] A una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (3,0 g, 17,3 mmol) en $THF/H_2O/HBF_4$ (45 ml/7ml/22ml) se agregó una solución de $NaNO_2$ (1,3 g, 18,2 mmol) en H_2O (3 ml) por goteo a -10 °C bajo N_2. Luego de agitar con refrigeración durante 2 hrs, se retiró el baño de hielo y la reacción se particionó entre agua (100 ml) y EA (100 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE) para dar 4-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (1,4 g, rendimiento: 46%) como un sólido blanco.

[00854] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,88 (s, 1H), 2,92-2,87 (m, 8H), 2,17-2,07 (m, 4H).

Paso 2

[00855] A una solución de 4-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (1,4 g, 8,0 mmol) en MeCN (20 ml) se agregó NO_2BF_4 (1,3 g, 9,8 mmol) a 0 °C bajo N_2 en dos porciones. La reacción luego se agitó a 0

^{o}C durante 1 hr. La reacción se particionó entre EA (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de flash de sílice (0% ~ 45% EA en PE) para dar 4-fluoro-8-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (1,4 g, rendimiento: 80%) como un sólido blanco.

[00856] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,22-2,13 (m, 4H).

Paso 3

[00857] A una solución de 4-fluoro-8-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (1,4 g, 6,3 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó Pd/C al 10% (200 mg). Luego de agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno en balón durante la noche, se filtró la mezcla de reacción. El material filtrado se evaporó al vacío hasta secar y el residuo se purificó mediante una columna flash de sílice (0% ~ 45% EA en PE) para dar 8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (1,1 g, rendimiento: 91%) como un sólido blanco.

[00858] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,42 (s, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,05-1,97 (m, 4H). MS: m/z 192,4 ($M+H^+$).

Paso 4

[00859] Se sintetizó (*R*)- (3-(N-((8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (1,8 g, rendimiento: 72%) como un sólido amarillo. MS: m/z 550,2 ($M+H^+$).

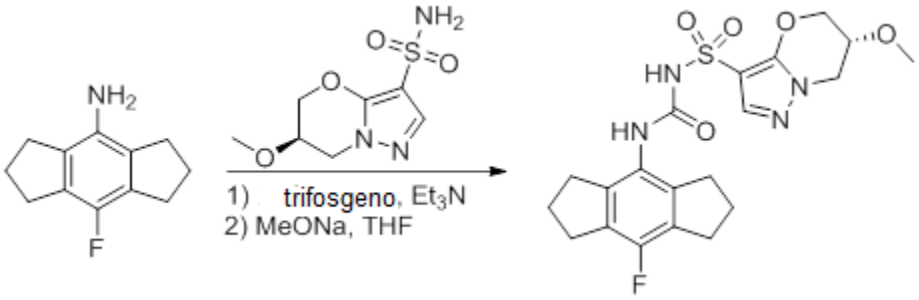
Paso 5

[00860] A una solución de (*R*)- (3-(N-((8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,8 g, 3,3 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se agregó TFA (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la mezcla se concentró al vacío para eliminar el solvente. El residuo se trató con 2 N NaOH ac. a PH > 13. La solución resultante se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar (*R*)-((8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio (1,2 g, 80%) como un sólido amarillo.

[00861] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,42 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,16 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,82 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,08 (br, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 4H). MS: m/z 450,1 (M+H$^+$).

Ejemplo 46

[00862] A continuación se muestra la síntesis de (*R*)-N-((8-Fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



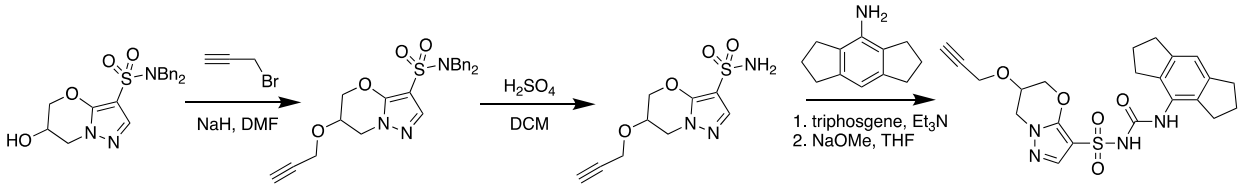
[00863] A una solución de amida de ácido (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (80 mg, 0,34 mmol) en THF (10 ml) se agregó MeONa (54 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para dar una suspensión de sal de sodio.

[00864] En otro recipiente, a una solución de 8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (66 mg, 0,34 mmol) y TEA (102 mg, 1 mmol) en THF (10 ml), se agregó trifosgeno (40 mg, 0,14 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se filtró. El material filtrado se agregó a la suspensión de sal de sodio anterior y se agitó a temperatura ambiente por durante la noche. Después de esto,la solución de reacción se particionó entre EA (10 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se acidificó a pH = 5 con HCl 1 N. El sólido formado se recogió mediante filtración y se secó para dar (*R*)-N-((8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (27 mg, rendimiento: 17,6 %) como un sólido blanco.

[00865] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,55 (brs, 1H), 7,91 (brs, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,18-4,27 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 1,98-2,05 (m, 4H) MS: m/z 450,8 (M+H$^+$).

Ejemplo 47

[00866] A continuación se muestra la síntesis de (*R*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(prop-2-in-1-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



Paso 1

[00867] A una solución de *rac*-N,N-dibencil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (840 mg, 2,1 mmol) en DMF (10 ml) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 126,0 mg, 3,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo N_2. Luego se agregó 3-bromoprop-1-ina (273,0 mg, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta secar para dar *rac*-N,N-dibencil-6-(prop-2-in-1-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (580 mg, rendimiento: 63%) como un sólido amarillo.

[00868] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,63 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 10H), 4,52-4,17 (m, 11H), 2,55 (s, 1H). MS: m/z 438,1 ($M+H^+$).

Paso 2

[00869] A una solución agitada de *rac*-N,N-dibencil-6-(prop-2-in-1-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (115 mg, 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se agregó H_2SO_4 conc. (16 gotas, 0,32 ml) y se agitó a 0 ^oC durante 10 minutos. La solución de reacción se concentró. El residuo se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$. Luego la mezcla se retiró por filtración el sólido y el material filtrado se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar *rac*-6-(prop-2-in-1-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (23,0 mg, rendimiento: 34%) como un sólido amarillo.

[00870] MS: m/z 258,0 ($M+H^+$).

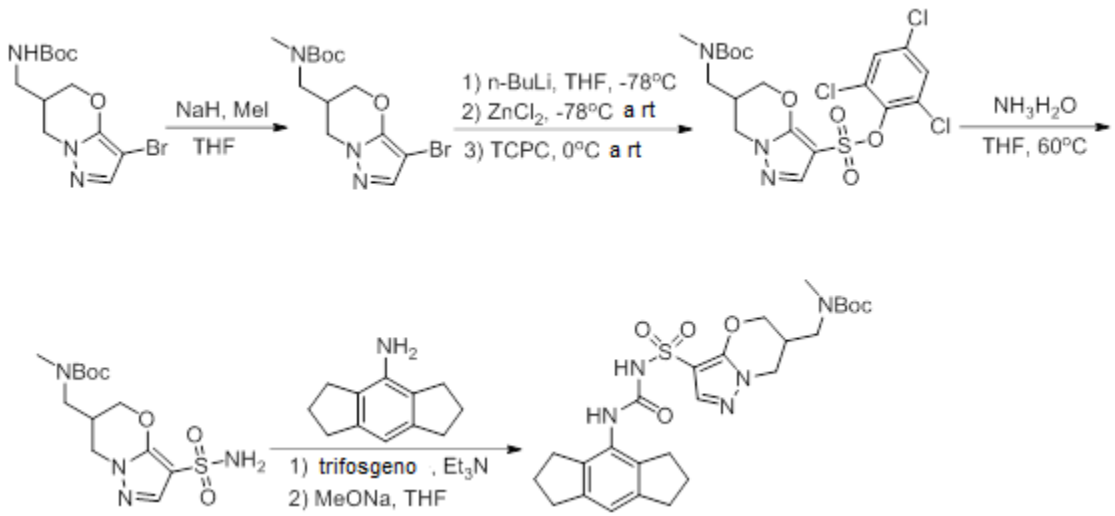
Paso 3

[00871] Se sintetizó *rac*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(prop-2-in-1-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (20,0 mg, rendimiento: 49%) como un sólido blanco.

[00872] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,86 (brs, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,40-4,25 (m, 6H), 3,52 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,99-1,92 (m, 4H). MS: m/z 457,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 48

[00873] A continuación se muestra la síntesis de *rac*-((6-(((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)amida de sodio .



Paso 1

[00874] A una solución de *rac*- ((3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,3 g, 0,9 mmol) en THF (3 ml) se agregó NaH (60%, 108 mg, 2,7 mmol) seguido por MeI (639 mg, 4,5 mmol) a 0 °C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 hrs, la suspensión se detuvo con la adición de EA (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EA (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar *rac*- ((3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (290 mg, rendimiento: 93%) como un aceite amarillo.

Paso 2

[00875] Se sintetizó *rac*- 6-(((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonato de 2,4,6-triclorofenilo usando la **Preparación B** para dar el producto como un aceite amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación.

Paso 3

[00876] Se sintetizó *rac*- metil((3-sulfamoil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-il)metil)carbamato de *tert*-Butilo como en la **Preparación C** para dar el producto deseado (60 mg, rendimiento: 16% en 2 pasos) como un sólido amarillo claro. MS: m/z 369,4 ($M+Na^+$).

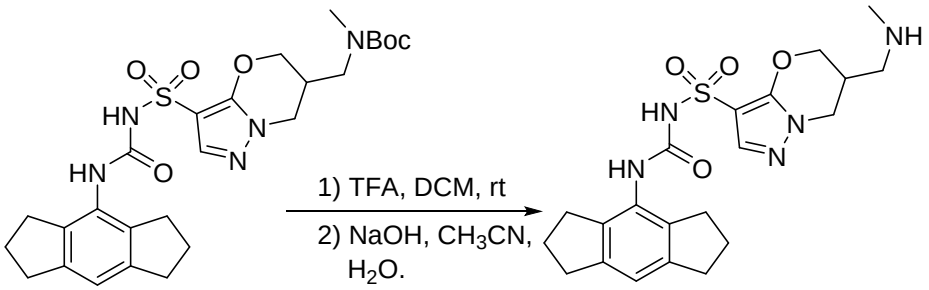
Paso 4

[00877] Se sintetizó ((6-(((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)amida de sodio como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (28 mg, rendimiento: 31%) como un sólido blanco.

[00878] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,33 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,28 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,10-4,0 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,50 (superposición, 1H), 1,95-1,85 (m, 4H), 1,41-1,31 (m, 9H). MS: m/z 546,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 49

[00879] A continuación se muestra la síntesis de ((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-((metilamino)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



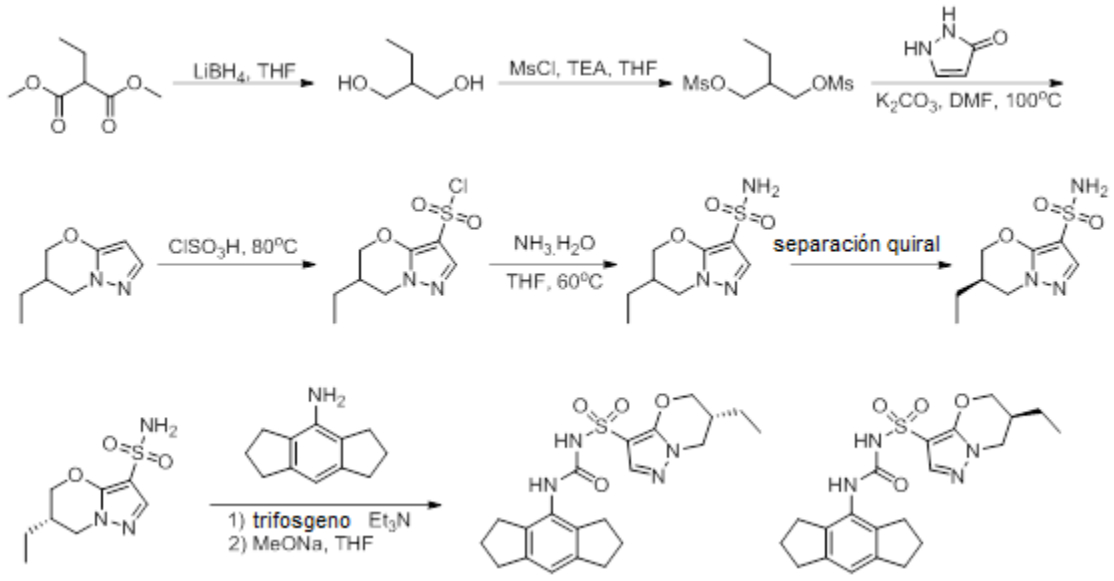
[00880] A una solución de *rac*-((6-(((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)amida de sodio (15 mg, 0,03 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó TFA (0,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la mezcla se concentró al vacío para eliminar el solvente. El residuo se agregó una solución de NaOH 2 N a pH > 13. La solución resultante se purificó mediante HPLC en fase reversa

(MeCN/H_2O) para dar *rac*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-((metilamino)metil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio (10 mg, 80%) como un sólido blanco.

[00881] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,36 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 11,2 Hz, 2,8 Hz, 1H), 4,20-4,1(m, 2H), 3,83 (dd, *J* = 12,4 Hz, 7,6 Hz, 1H), 3,42 (m, 5H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,96-1,86 (m, 4H). MS: m/z 446,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 50

[00882] A continuación se muestra la síntesis de (*R*)-6-Etil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida y (*S*)-6-etil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00883] A una solución de 2-etilmalonato de dimetilo (1,8 g, 9,6 mmol) en THF (10 ml) se agregó $LiBH_4$ (2 M en THF, 9,6 ml, 19,2 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs y luego se vertió en agua (40 ml). La solución resultante se concentró a aproximadamente 5 ml y se mezcló con EA (50 ml). La mezcla se agitó enérgicamente durante 5 mins, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar 2-etilpropan-1,3-diol (970 mg, rendimiento: 97%) como un aceite incoloro.

Paso 2

[00884] A una solución de 2-etilpropan-1,3-diol (970 mg, 9,3 mol) y Et_3N (2,4 g, 23,8 mmol) en THF seco (20 ml) se agregó MsCl (2,2 g, 19,3 mmol) a 0 ºC. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 30 mins, la mezcla de reacción se filtró. El material filtrado se concentró hasta secar para dar dimetansulfonato de 2-etilpropan-1,3-diilo crudo como un aceite amarillo.

Paso 3

[00885] Una mezcla de dimetansulfonato de 2-etilpropan-1,3-diilo (crudo), 1H-pirazol-3(2H)-ona (750 mg, 8,9 mmol) y K_2CO_3 (4,3 g, 31,2 mmol) en DMF (40 ml) se calentó a 100 ºC durante 16 hrs. La mezcla de reacción se particionó entre EA/H_2O (80 ml /200 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EA (80 ml x3) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 3/1) para dar *rac*-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (650 mg, rendimiento: 48%) como un aceite incoloro.

[00886] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Paso 4

[00887] Se agregó por goteo *rac*-6-Etil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (650 mg, 4,3 mmol) a $ClSO_3H$ (4 ml) a 0 °C. Luego de agitar a 80 °C durante 2 hrs, la mezcla de reacción se agregó por goteo a una mezcla de hielo-agua/EA (30 ml /20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA (10 ml x2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar clorhidrato de *rac*-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonilo crudo como un sólido amarillo.

Paso 5

[00888] A una solución de clorhidrato de *rac*-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonilo crudo en THF (3 ml) se agregó $NH_3.H_2O$ (1 ml). Luego de agitar a 60 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secar. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y se acidificó con HCl ac. (1 N) a pH = 3. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (0% - 95% MeCN en H_2O) para dar *rac*-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (200 mg, rendimiento: 20%, dos pasos) como un sólido amarillo.

[00889] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,48 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,21 (dd, *J* = 12,4, 5,6 Hz, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,47-1,32 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Paso 6

[00890] Se separó *rac*-6-Etil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (200 mg) por HPLC quiral para dar dos isómeros:

[00891] (*R*)-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (pico 1, 80 mg) y (*S*)-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (pico 2, 83 mg).

Paso 7

[00892] Se sintetizó (*S*)-6-etil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida usando la **Preparación A** para dar el producto deseado (53 mg, rendimiento: 34%) como un sólido blanco.

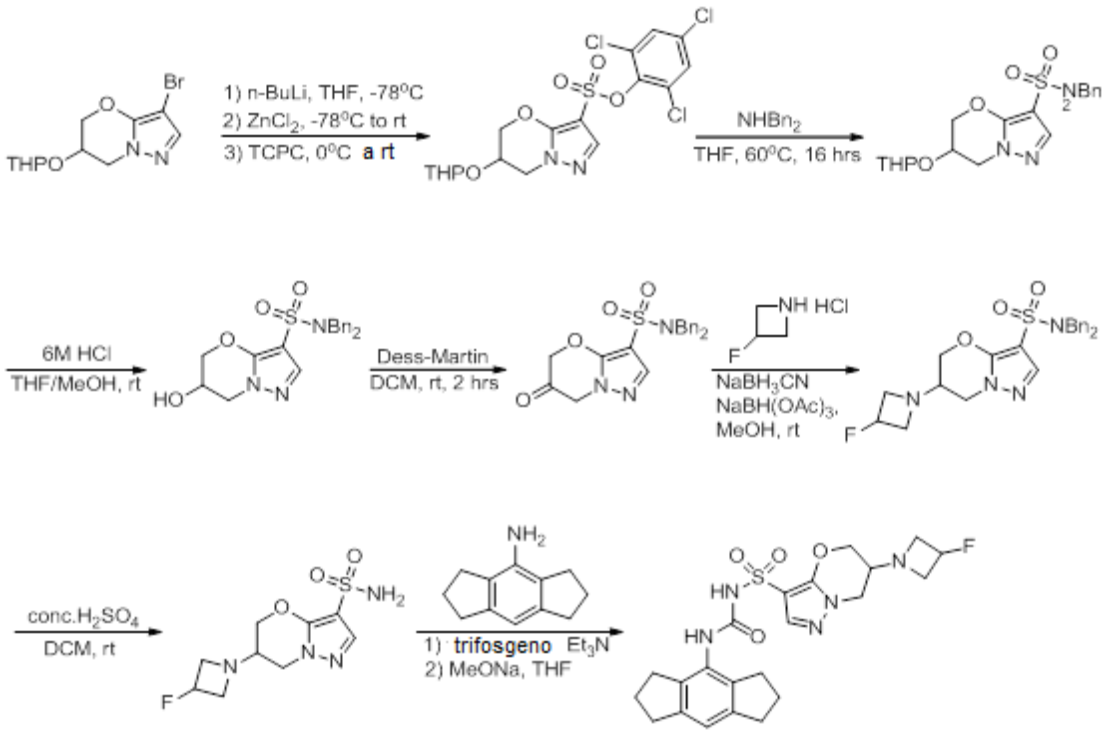
[00893] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,48 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,48-4,15 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,20-1,98 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 4H), 1,45-1,11 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). MS: m/z 431,1 ($M+H^+$).

[00894] Se preparó (*R*)-6-Etil-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida usando el mismo procedimiento.

[00895] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,46 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,50 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,83-3,78 (m, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,21-2,19 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 4H), 1,42-1,35 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: m/z 431,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 51

[00896] A continuación se muestra la síntesis de 6-(3-Fluoroazetidin-1-il)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00897] Se sintetizó 2,4,6-tricloro-fenilléster de ácido 6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico usando la **Preparación B** para dar el producto como un gel amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación.

Paso 2

[00898] Una mezcla de 2,4,6-tricloro-fenilléster de ácido 6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (crudo, ~6,6 mmol), dibencilamina (2,5 g, 12,0 mmol) y THF (20 ml) se agitó a 60 ºC durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida hasta que quedaron 10 ml de líquido. La solución remanente se acidificó con HCl ac. (1 N) a pH = 5 y se extrajo con EA (100 ml x5). Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar N,N-dibencil-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (1,5 g, rendimiento: 51%) como un sólido amarillo.

[00899] MS: m/z 484,2 ($M+H^+$).

Paso 3

[00900] A una solución de N,N-dibencil-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (6,1 g, 12,6 mmol) en THF/H_2O/EtOH (50 ml/10 ml/50 ml) se agregó HCl

conc. (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN/H_2O) para dar N,N-dibencil-6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (4,0 g, rendimiento: 80%) como un sólido blanco. MS: m/z 400,1 ($M+H^+$).

Paso 4

[00901] Una solución de N,N-dibencil-6-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (3,4 g, 8,5 mmol) y peryodiano de Dess-Martin (7,2 g, 17,0 mmol) en CH_2Cl_2 (50,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE:EA = 1:2) para dar N,N-dibencil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (3,0 g, rendimiento: 91%) como un sólido amarillo.

Paso 5

[00902] A una solución agitada de N,N-dibencil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (397,0 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 3-fluoroazetidina (224,0 mg, 2,0 mmol) en MeOH (10,0 ml) se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (424,0 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 30 mins, se agregó a la mezcla cianotriborhidrato de sodio (126 mg, 2,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 5/1) para dar N,N-dibencil-6-(3-fluoroazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (160 mg, rendimiento: 35%) como un sólido amarillo.

Paso 6

[00903] A una solución de N,N-dibencil-6-(3-fluoroazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (140 mg, 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se agregó H_2SO_4 conc. (16 gotas, 0,32 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró. El residuo se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se filtró. El material filtrado se purificó mediante HPLC en fase reversa (0%-95% MeCN en H_2O) para dar 6-(3-fluoroazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (60,0 mg, rendimiento: 71%) como un sólido amarillo.

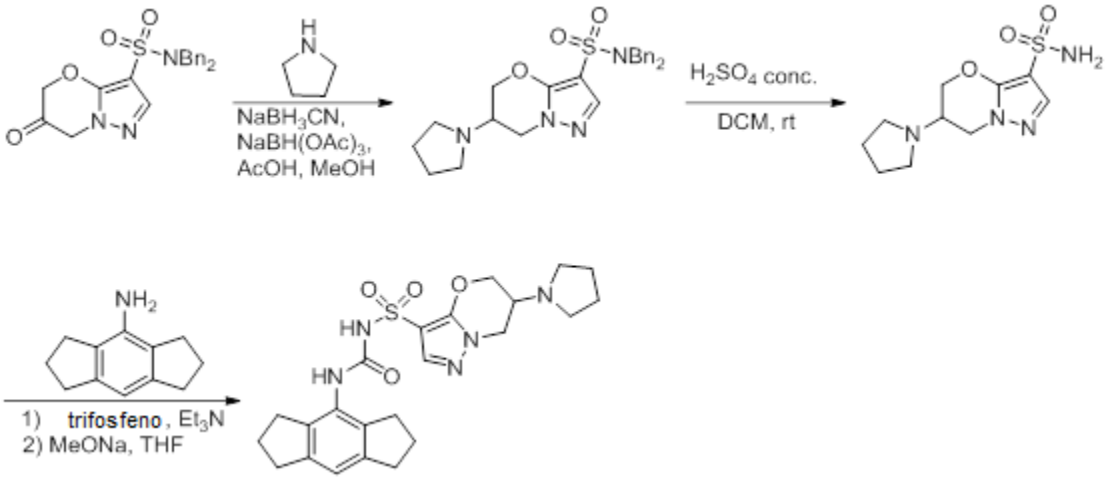
Paso 7

[00904] Se sintetizó 6-(3-fluoroazetidin-1-il)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida como se describe en la **Preparación F** para dar el producto deseado (11,0 mg, rendimiento: 11%) como un sólido blanco.

[00905] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,48 (brs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,20-5,17 (m, 0,5H), 5,06-5,03 (m, 0,5H), 4,32 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 4,17 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,28 (superposición, 2H), 3,09 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 1,99-1,94 (m, 4H). MS: m/z 476,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 52

[00906] A continuación se muestra la síntesis de ((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



Paso 1

[00907] A una solución de dibencilamida de ácido 6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (750 mg, 1,9 mmol) y pirrolidina (270 mg, 3,8 mmol) en MeOH (18 ml) se agregó AcOH hasta pH = 6. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (810 mg, 3,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs.) Se agregó $NaBH_3CN$ (240 mg, 3,8 mmol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por otras 16 hrs. La solución de reacción se concentró a aproximadamente 6 ml y luego se purificó mediante HPLC en fase reversa (0%-95% MeCN en H_2O) para dar dibencilamida de ácido 6-pirrolidin-1-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (290 mg, rendimiento: 34%) como un sólido gomoso amarillo. MS: m/z 453,1 ($M+H^+$)

Paso 2

[00908] Este paso es similar al procedimiento general de 6-(3-fluoroazetidin-1-il)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida.

Paso 3

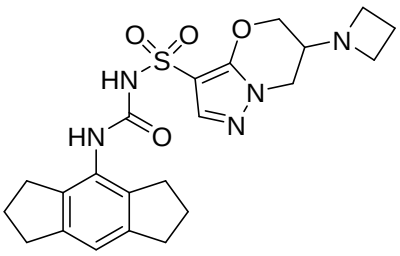
[00909] A una suspensión de amida de ácido 6-pirrolidin-1-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfónico (50 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml) se agregó MeONa (35 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos para dar una suspensión de sal de sodio.

[00910] En otro recipiente, a una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (30 mg, 0,2 mmol) y TEA (50 mg, 0,5 mmol) en THF (3 ml) se agregó trifosgeno (20 mg, 0,1 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 20 minutos. La mezcla de reacción luego se filtró. El material filtrado se agregó a la suspensión de sal de sodio anterior. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 hrs, la solución de reacción se particionó entre EA (10 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se burbujeó en N_2 durante 5 minutos y luego se purificó por HPLC en fase reversa (0%-95% MeCN en H_2O) para dar ((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio (10 mg, rendimiento: 12%) como un sólido blanco.

[00911] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,86 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,27 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,68-2,58 (m, 8H), 2,00-1,91 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 4H). MS: m/z 472,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 53

[00912] ((6-(Azetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)amida de sodio

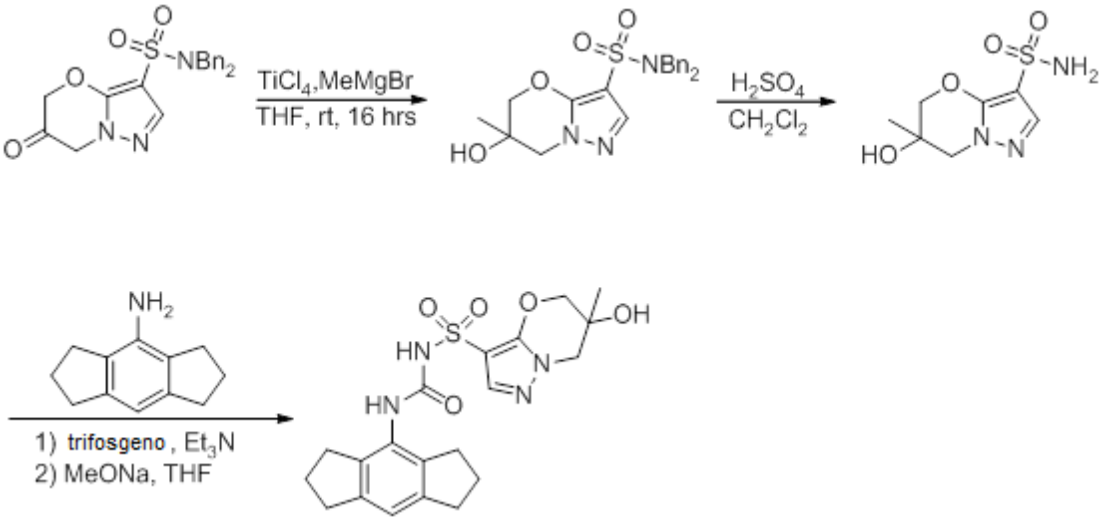


[00913] El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general de ((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida se sodio.

[00914] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,15-4,02 (m, 3H), 3,75 (dd, *J* = 12,8, 1,6 Hz, 1H), 3,20 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,97-1,87 (m, 6H). MS: m/z 458,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 54

[00915] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00916] A una solución agitada de $TiCl_4$ (0,5 ml, exceso) y bromuro de metilmagnesio (1,0 ml, exceso) en THF (5,0 ml) se agregó N,N-dibencil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (140,0 mg, 0,4 mmol) a -78 ^oC bajo N_2. Luego la mezcla se filtró y el material filtrado se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 25/1) para dar N,N-dibencil-6-hidroxi-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (55 mg, rendimiento: 38%) como un sólido blanco.

Paso 2

[00917] A una solución agitada de N,N-dibencil-6-hidroxi-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (55 mg, 0,1 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se agregó H_2SO_4 conc. (8 gotas, 0,16 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró. El residuo se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$. Luego la mezcla se filtró y el material filtrado se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN/H_2O) para dar 6-hidroxi-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (26,0 mg, rendimiento: 87%) como un sólido blanco.

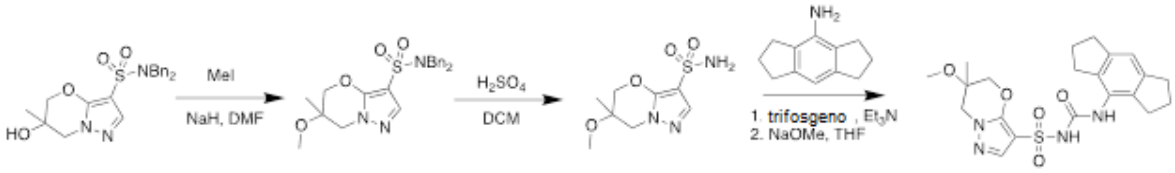
Paso 3

[00918] N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-hidroxi-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida se sintetizó como se describe en la **Preparación F** para dar el producto deseado (7,0 mg, rendimiento: 15%) como un sólido blanco.

[00919] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,4 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,04 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,99-1,92 (m, 4H), 1,25 (s, 3H). MS: m/z 433,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 55

[00920] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00921] A una solución de N,N-dibencil-6-hidroxi-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (35 mg, 0,08 mmol) en DMF (3 ml) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 6,4 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo N_2. Luego se agregó iodometano (60 mg, 0,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar N,N-dibencil-6-metoxi-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (30 mg, rendimiento: 83%) como un aceite amarillo.

[00922] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,58 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 5H), 7,18-7,15 (m, 5H), 4,34 (s, 4H), 4,21 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 2,67 (s, 2H), 1,38 (s, 3H).

[00923] MS: m/z 428,0 ($M+H^+$).

Paso 2

[00924] A una solución agitada de N,N-dibencil-6-metoxi-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (25 mg, 0,06 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se agregó H_2SO_4 conc. (8 gotas,

0,16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró. El residuo se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$. Luego la mezcla se filtró y el material filtrado se purificó mediante HPLC en fase reversa ($MeCN/H_2O$) para dar 6-metoxi-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (6,0 mg, rendimiento: 35%) como un sólido amarillo.

[00925] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,57 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,89 (q, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,66 (q, *J* = 10,0 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H).

[00926] MS: m/z 247,9 ($M+H^+$).

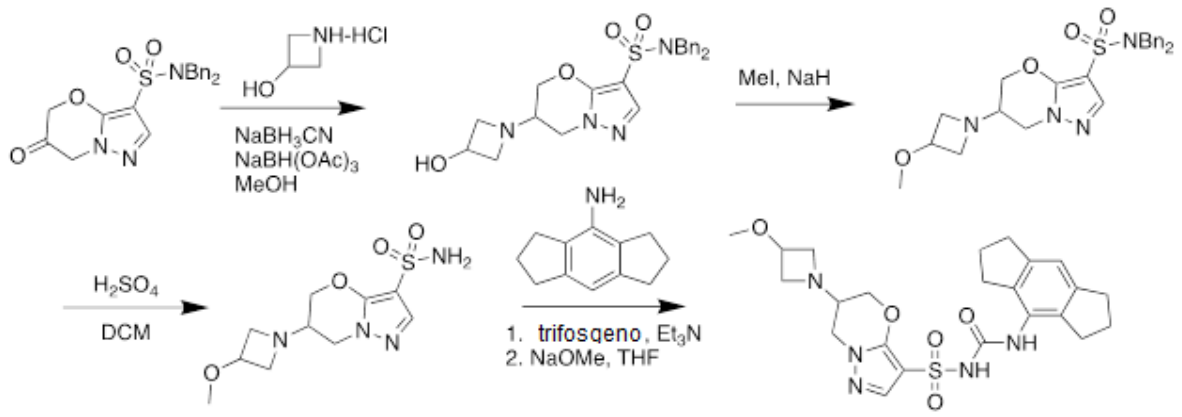
Paso 3

[00927] Se sintetizó N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6-metoxi-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (7,0 mg, rendimiento: 73%) como un sólido blanco.

[00928] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,42 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 8,4 Hz, 4H), 2,58 (superposición, 2H), 1,92-1,88 (m, 4H), 1,20 (s, 3H). MS: m/z 447,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 56

[00929] A continuación se muestra la síntesis de *rac*-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



Paso 1

[00930] A una solución agitada de N,N-dibencil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (794 mg, 2,0 mmol) y clorhidrato de azetidin-3-ol (440,0 mg, 4,0 mmol) en MeOH (30,0 ml) se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (848,0 mg, 4,0 mmol) a temperatura ambiente. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó cianotrihidroborato de sodio (252,0 mg, 4,0 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH=5/1) para dar *rac*-N,N-dibencil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (340 mg, rendimiento: 37%) como un sólido amarillo. MS: m/z 455,2 ($M+H^+$).

Paso 2

[00931] A una solución de *rac*-N,N-dibencil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (105 mg, 0,2 mmol) en DMF (3 ml) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 14,0 mg, 0,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo N_2. Luego se agregó iodometano (39,0 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta secar para dar *rac*-N,N-dibencil-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (120 mg, crudo) como un aceite amarillo.

[00932] MS: m/z 469,1 ($M+H^+$).

Paso 3

[00933] A una solución agitada de *rac*-N,N-dibencil-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (120 mg, 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se agregó H_2SO_4 conc. (16 gotas, 0,32 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró. El residuo se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$. Luego la mezcla se retiró por filtración el sólido y el material filtrado se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN/H_2O) para dar *rac*-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (52,0 mg, rendimiento: 70%) como un sólido blanco. MS: m/z 289,1 ($M+H^+$).

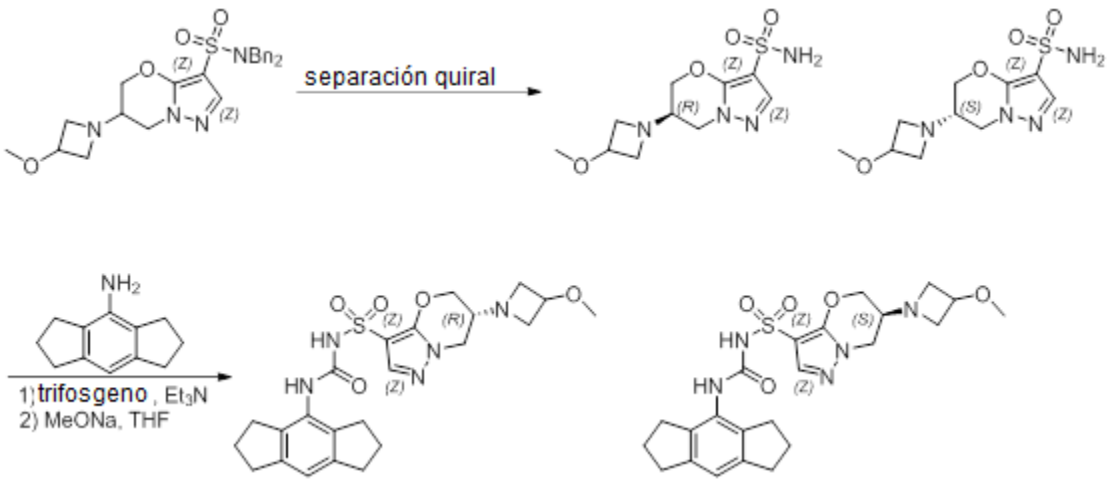
Paso 4

[00934] Se sintetizó *rac*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (10,0 mg, rendimiento: 11%) como un sólido blanco.

[00935] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,85 (brs, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,30-4,28 (m, 2H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,01-2,94 (m, 3H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,99-1,92 (m, 4H). MS: m/z 488,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 57

[00936] Síntesis de (*R*)-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio y (*S*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



Paso 1

[00937] La *rac*-6-(3-Metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (150 mg) se resolvió por HPLC prep quiral para dar (*R*)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (65 mg) como un sólido blanco (*S*)-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (60 mg) como un sólido blanco.

Paso 2

[00938] Se sintetizó (*R*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio como en la **Preparación D** para dar el producto deseado (54,0 mg, rendimiento: 48%) como un sólido blanco.

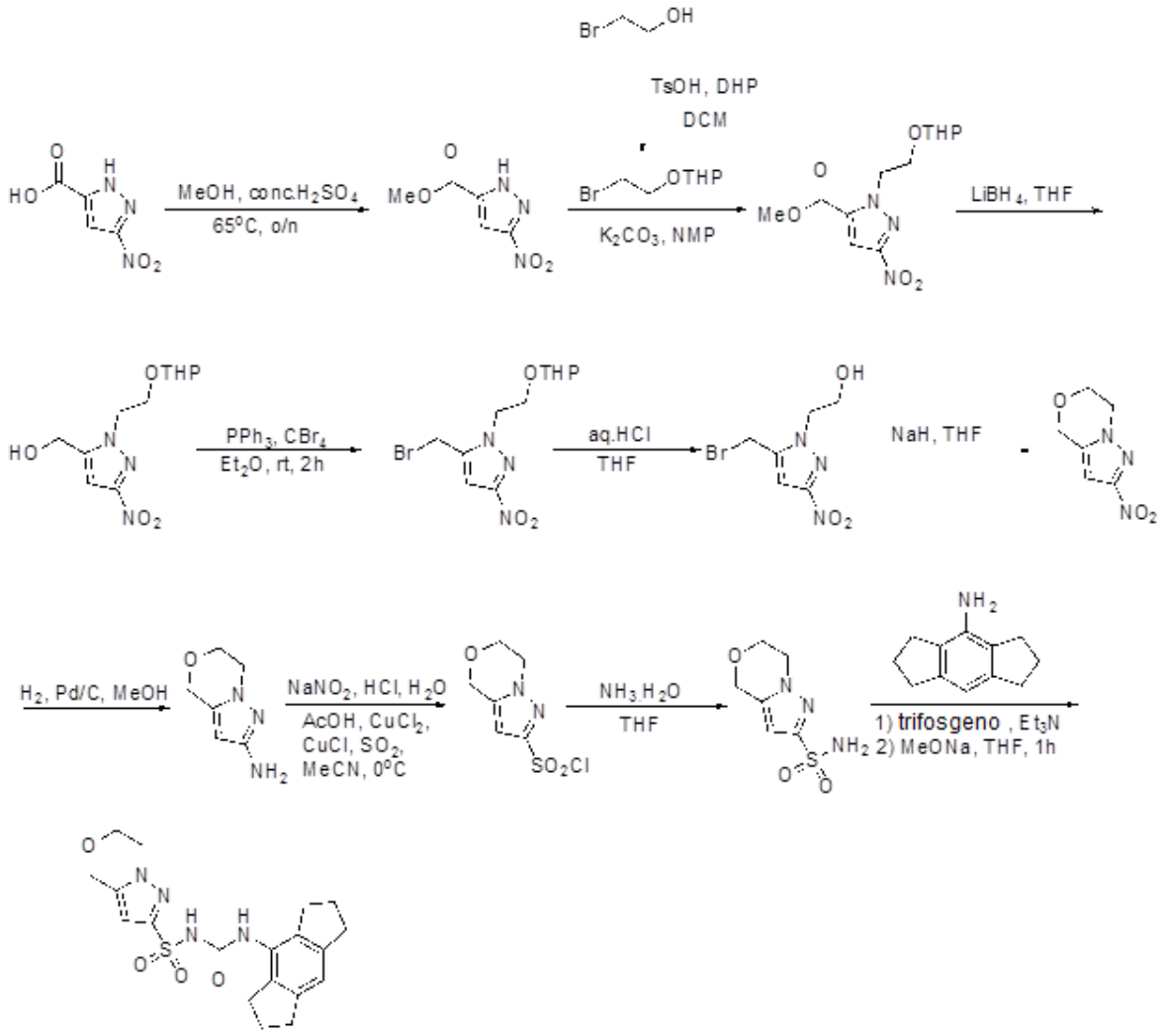
[00939] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,37 (brs, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,13-4,08 (m, 3H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,87 (br, 1H), 2,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,66 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,92-1,89 (m, 4H). MS: m/z 488,2 ($M+H^+$).

[00940] Se preparó (*S*)-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-(3-metoxiazetidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio usando el mismo procedimiento.

[00941] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,39 (brs, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,12-4,06 (m, 3H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,88 (br, 1H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,95-1,87 (m, 4H). MS: m/z 488,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 58

[00942] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-sulfonamida .



Paso 1

[00943] A una solución de 2-bromoetanol (3,8 g, 30,0 mmol) y DHP (2,5 g, 30,0 mmol) en DCM (50 ml), se agregó TsOH (380,0 mg, 2,2 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La reacción se concentró y se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 50/1) para dar 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (5,6 g, rendimiento: 89 %) como un aceite incoloro.

[00944] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,68 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,54-3,49 (m, 3H), 1,85-1,71 (m, 3H), 1,65-1,53 (m, 3H).

Paso 2

[00945] A una solución de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5- carboxílico (1,57 g, 10,0 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó H_2SO_4 conc. (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 65 ^{o}C durante la noche. Luego la mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,42 g, rendimiento: 83%) como un sólido amarillo.

[00946] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 15,24 (brs, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

Paso 3

[00947] A una solución de 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,7 g, 10,0 mmol) en NMP (20 ml) se agregó 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (2,6 g, 13,0 mmol), seguido por K_2CO_3 (1,7 g, 13,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 ^{o}C durante 16 hrs. Luego se retiró K_2CO_3 por filtración. El material filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar 3-nitro-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,8 g, rendimiento: 94%) como un aceite amarillo.

[00948] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,39 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,98 (superposición, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 1,67-1,46 (m, 6H).

Paso 4

[00949] A una solución de 3-nitro-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,5 g, 8,4 mmol) en THF seco (50 ml) se agregó $LiBH_4$ (6,3 ml, 2,0 M en THF) a 0 ^{o}C. La mezcla resultante se agitó a 0 ^{o}C a temperatura ambiente durante 3 hrs. Luego la reacción se detuvo mediante la adición de MeOH (4 ml). La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante

una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar (3-nitro-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-5-il)metanol (2,2 g, rendimiento: 96%) como un aceite amarillo.

[00950] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,88 (s, 1H), 4,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,57-4,49 (m, 3H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 2H), 1,72-1,48 (m, 6H).

Paso 5

[00951] A una solución agitada de (3-nitro-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-5-il)metanol (2,0 g, 7,5 mmol), piridina (593 mg, 7,5 mmol) y perbromometano (5,0 g, 15,0 mmol) en Et_2O seco (30 ml) se agregó trifenilfosfina (3,9 g, 15,0 mmol) a 0 ^{o}C. La mezcla resultante se agitó a 0 ^{o}C a temperatura ambiente durante 3 hrs. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Luego de la reacción se retiró el sólido por filtración y el solvente se concentró al vacío hasta secar para dar una goma amarilla, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar 5-(bromometil)-3-nitro-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol (1,5 g, rendimiento: 60%) como un aceite amarillo.

[00952] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,89 (s, 1H), 4,69 (t, J = 16,0 Hz, 2H), 4,57-4,48 (m, 3H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 1,72-1,45 (m, 6H).

Paso 6:

[00953] A una solución de 5-(bromometil)-3-nitro-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol (1,5 g, 4,5 mmol) en THF (5 ml) se agregó HCl concentrado (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 16 hrs. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EA (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta secar para dar una goma amarilla, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar 2-(5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)etanol (1,0 g, rendimiento: 91%) como un aceite amarillo.

Paso 7

[00954] A una solución de 2-(5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)etanol (1,4 g, 4,47 mmol) en THF seco se agregó NaH (60%, 197 mg, 4,92 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente bajo N_2 durante 4 hrs, la reacción se particionó entre agua (50 ml) y EA (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice

(PE/EA = 4/1) para dar 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (300 mg, rendimiento: 40%) como un sólido blanco.

[00955] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,88 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,12 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H).

Paso 8

[00956] A una solución de 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (300 mg, 1,78 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó Pd/C (10% húmedo, 100 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 (1 atm) durante 3 hrs y se filtró. El material filtrado se concentró para dar 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina (250 mg, rendimiento: cuantitativo) como una goma amarillo. MS: m/z 277,0 (M-56+H^+).

[00957] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,20 (s, 1H), 4,63-4,55 (m, 4H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,79-3,75 (m, 2H).

Paso 9

[00958] A una solución de 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina (250 mg, 1,8 mmol) en MeCN/H_2O (12 ml/1 ml) se agregó HCl concentrado (2,7 ml) y AcOH (1,1 ml). La mezcla luego se enfrió a 0 ^{o}C y se agregó lentamente una solución de $NaNO_2$ (149 mg, 2,2 mmol) en H_2O (1 ml). Luego de agitar a 0 ^{o}C durante 30 mins, se agregaron $CuCl_2$ (121 mg, 0,9 mmol) y CuCl (9 mg, 0,09 mmol). A continuación se burbujeó SO_2 a través de la solución de reacción durante 10 minutos. La reacción se particionó entre agua (50 ml) y EA (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar cloruro de 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-sulfonilo crudo que se usó para el siguiente paso directamente.

Paso 10

[00959] A una solución de cloruro de 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-sulfonilo crudo (crudo, ~1,8 mmol) en THF (15 ml) se agregó amoníaco (5 ml). La mezcla se agitó a 60 ^{o}C durante 1 hr. La reacción se concentró, se acidificó con 2 N HCl a pH = 5 y se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN/H_2O) para dar 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-sulfonamida (100 mg, rendimiento: 27% en 2 pasos) como un sólido blanco.

[00960] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,42 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,17-4,14 (m, 2H), 4,08 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H).

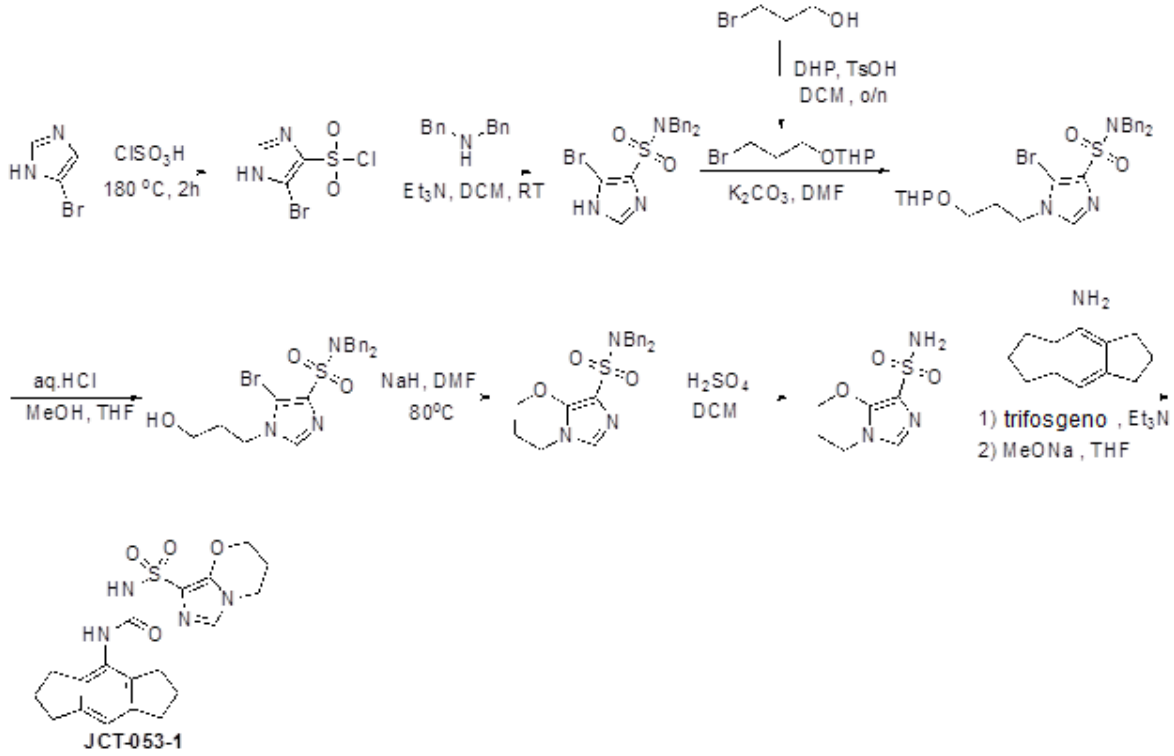
Paso 11

[00961] Se sintetizó N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-sulfonamida usando la **Preparación A** para dar el producto deseado (60 mg, rendimiento: 30%) como un sólido blanco.

[00962] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,86 (brs, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,19 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,97-1,94 (m, 4H). MS: m/z 403,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 59

[00963] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-3,4-dihidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-sulfonamida .



Paso 1

[00964] A una solución de 3-bromo-1-propanol (4 g, 28,8 mmol) en DCM (50 ml) se agregó TsOH (496 mg, 2,88 mmol) y 3,4-2H-dihidropirano (7,2 g, 86,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml). La mezcla se extrajo con DCM (70 ml x2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se

concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE) para dar 2-(3-bromo-propoxi)-tetrahidro-pirano (838 mg, rendimiento: 57%) como un sólido rojo.

[00965] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,60-4,56 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 4H).

Paso 2

[00966] Una solución de 5-bromo-1H-imidazol (6,6 g, 44,9 mmol) en $ClSO_3H$ (30 ml) se agitó a 180 ºC bajo atmósfera de N_2 durante 2 hrs. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (70 ml) y se filtró. La torta de filtrado se lavó con H_2O (30 ml) y se secó para dar cloruro de 5-bromo-1H-imidazol-4-sulfonilo (7 g, rendimiento: 63%) como un sólido amarillo.

Paso 3

[00967] A una solución de cloruro de 5-bromo-1H-imidazol-4-sulfonilo (4 g, 16,3 mmol) en THF (50 ml) se agregó TEA (4,5 ml, 32,6 mmol) y dibencilamina (3,2 g, 16,3 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EA (50 ml x2). El EA combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar dibencilamida de ácido 5-bromo-1H-imidazol-4-sulfónico (1,4 g, rendimiento: 21%) como un sólido rojo.

[00968] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,96 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 6H), 7,12-7,05 (m, 4H), 4,36 (s, 4H).

Paso 4

[00969] A una solución de dibencilamida de ácido 5-bromo-1H-imidazol-4-sulfónico (1,4 g, 3,2 mmol) en DMF (20 ml) se agregó K_2CO_3 (883 mg, 6,4 mmol), 2-(3-bromo-propoxi)-tetrahidro-pirano (856 mg, 3,8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 ºC con N_2 durante la noche. La mezcla de reacción se agregó gel de sílice y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 3/1 a 1/1) para dar dibencilamida de ácido 5-bromo-1-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-1H-imidazol-4-sulfónico (1,6 g, rendimiento: 69%) como un aceite rojo.

[00970] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,08 (s, 1H), 7,23-7,20 (m, 6H), 7,13-7,10 (m, 4H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,36 (s, 4H), 4,12 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,80-1,59 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 4H).

Paso 5

[00971] A una solución de dibencilamida de ácido 5-bromo-1-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-1H-imidazol-4-sulfónico (1,6 g, 3,0 mmol) en THF (10 ml) se agregó MeOH (5 ml), HCl ac. (6 ml, 6 N) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 ml) y se neutralizó a pH = 7 con $NaHCO_3$ sat. La mezcla resultante se extrajo con EA (30 ml x2). El EA combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar dibencilamida de ácido 5-bromo-1-(3-hidroxi-propil)-1H-imidazol-4-sulfónico (1,4 g, crudo) como un aceite rojo.

Paso 6

[00972] A una solución de dibencilamida de ácido 5-bromo-1-(3-hidroxi-propil)-1H-imidazol-4-sulfónico (1,4 g, 3,0 mmol) en DMF (20 ml) se agregó NaH (60%, 145 mg, 3,6 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ^oC bajo N_2 durante 4 hrs. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EA (50 ml x3). La fase EA combinada se lavó con H_2O (60 ml x2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (NH_4HCO_3) para dar dibencilamida de ácido 3,4-dihidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-sulfónico (176 mg, rendimiento: 16%) como un aceite incoloro.

[00973] ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,42 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 6H), 7,15-7,12 (m, 4H), 4,34 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,26 (s, 4H), 4,08 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,10-2,06 (m, 2H).

Paso 7

[00974] A una solución de dibencilamida de ácido 3,4-dihidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-sulfónico (170 mg, 0,44 mmol) en DCM (3 ml) se agregó H_2SO_4 concentrado (12 gotas) a 0 ^oC y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en sat.$NaHCO_3$ (20 ml) y luego se concentró para eliminar DCM. La solución resultante se neutralizó a pH = 7 y se filtró. El material filtrado se purificó mediante HPLC en fase reversa (20% MeCN en H_2O) para dar amida de ácido 3,4-dihidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-sulfónico (60 mg, rendimiento: 62%) como un sólido blanco.

[00975] ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,32 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,33 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H).

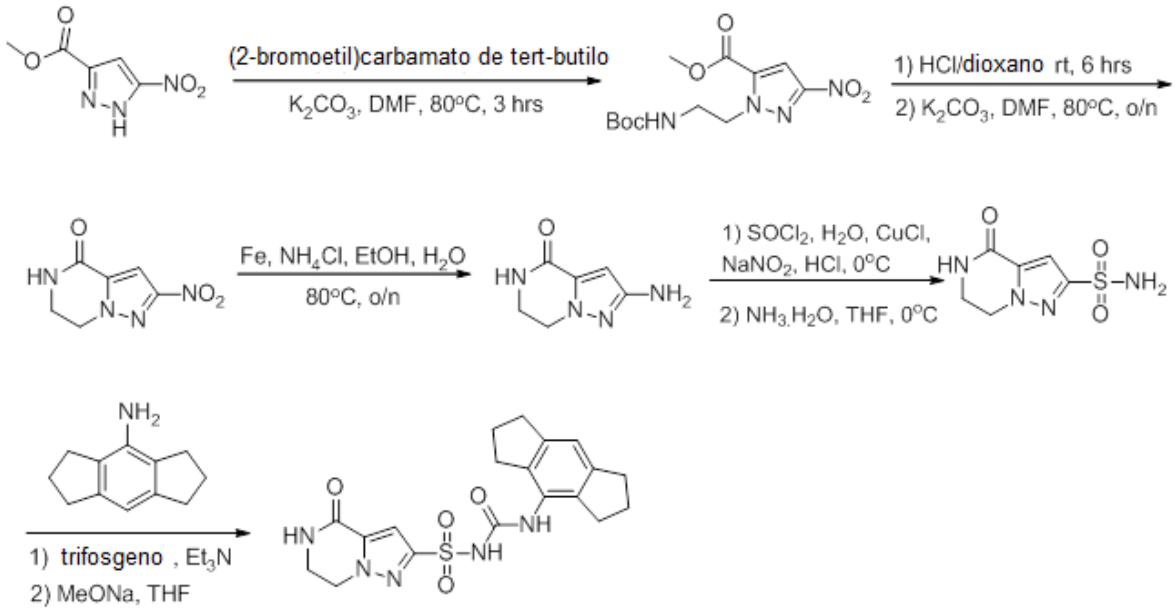
Paso 8

[00976] Se sintetizó N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-3,4-dihidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-sulfonamida como se describe en la **Preparación E** para dar el producto deseado (8 mg, rendimiento: 8%) como un sólido blanco.

[00977] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,98 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,33 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 3,0 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 2,4 Hz, 4H), 2,07-2,05 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 4H). MS: m/z 403,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 60

[00978] A continuación se muestra la síntesis de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-sulfonamida .



Paso 1

[00979] A una solución de 5-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,58 mmol) en DMF (10 ml) se agregó (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo (197 mg, 0,88mmol) y K_2CO_3 (240 mg, 1,74 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 hrs. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE/EA = 3/1) para dar 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (166 mg, 80%) como un sólido amarillo.

[00980] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,57 (s, 1H), 6,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 2H), 1,26 (s, 9H).

Paso 2

[00981] A una solución de 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (166 mg, 0,46 mmol) en dioxano (5 ml) se agregó HCl (1,15 ml, 4,6 mmol, 4 M en dioxano). Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 hrs. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se agregó a la suspensión de DMF (10 ml) y K_2CO_3 (127 mg, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche y se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1 ~ 10/1) para dar 2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (65 mg, 68%) como un sólido amarillo.

[00982] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,61 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H).

Paso 3

[00983] A una solución de 2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (1,2 g, 6,6mmol) en EtOH (30 ml) se agregó polvo de hierro (1,8 g, 33,0mmol), NH_4Cl (1,76 g, 33,0 mmol) y H_2O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en N_2 durante la noche y se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para dar 2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (0,76 g, 76%) como un sólido amarillo.

[00984] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,01 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,54-3,45 (m, 2H).

Paso 4

[00985] A una suspensión de CuCl (0,204 g, 2,1 mmol) en H_2O (265 ml) se agregó por goteo $SOCl_2$ (44,85 ml, 0,618 mol) a 0 °C con agitación vigorosa. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche para dar una solución amarillo claro. Por separado, a una solución de 2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (0,62 g, 4,1 mmol) en HCl concentrado (4 ml) se agregó por goteo una solución de $NaNO_2$ (0,33 g. 4,8 mmol) en H_2O (2 ml) a -10 °C. La solución anaranjada oscura resultante se agitó a -10 °C durante 30 minutos, y luego se agregó a la solución (10,6 ml) de cloruro de cobre (I) del primer paso a -5 °C durante 5minutos. La reacción se agitó a -5 °C durante 1 hr y se extrajo con EA (10 ml × 3). La fase orgánica se concentró al vacío para dar un sólido amarillo. Este sólido se

disolvió en THF (20 ml), seguido por goteo adicional de NH_3 (10 ml, 28% en peso) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 hrs a 0 °C y luego se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para dar 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-sulfonamida (0,2 g, 23%) como un sólido blanco.

[00986] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,46 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H).

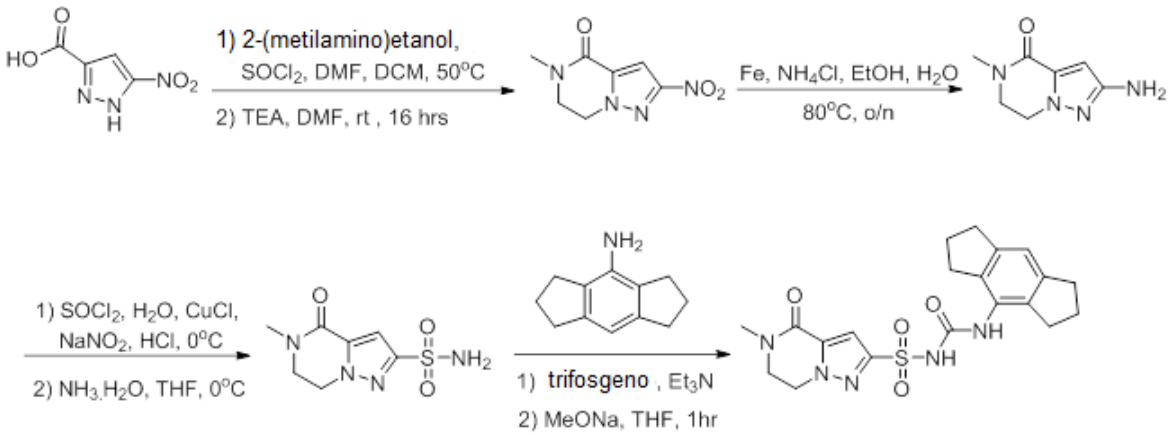
Paso 5

[00987] Se sintetizó *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-sulfonamida como se describe en la **Preparación F** para dar el producto deseado (8,3 mg, 4,3%) como un sólido blanco.

[00988] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,37 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,63 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,96-1,88 (m, 4H). MS: m/z 414,1 (M - H^+).

Ejemplo 61

[00989] A continuación se muestra la síntesis de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-5-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-sulfonamida .



Paso 1

[00990] A una solución de ácido 5-nitro-1*H*-pirazol-3- carboxílico (5,0 g, 31,8mmol) y 2-(metilamino)etanol (3,58 g, 47,7 mmol) en DCM (50 ml) se agregó por goteo $SOCl_2$ (11,5 ml, 159 mmol) y DMF (4 gotas) t -5 °C durante 10 min. Luego la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se agregó en DMF (50 ml) y TEA (13,3 ml, 95,4

mmol). La reacción luego se agitó a 60 ºC durante la noche. Luego de la eliminación del solvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1 ~ 10/1) para dar 5-metil-2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (4,66 g, 75%) como un sólido amarillo.

[00991] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,42 (s, 1H), 4,53 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H).

Paso 2

[00992] A una solución de 5-metil-2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (700 mg, 3,6mmol) en EtOH (20 ml) se agregó polvo de hierro (1,0 g, 17,9mmol), NH_4Cl (0,96 g, 17,9 mmol) y H_2O (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC bajo atmósfera de N_2 durante la noche y se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1 ~ 10/1) para dar 2-amino-5-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (0,44 g, 73%) como un sólido amarillo.

[00993] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,80 (s, 1H), 4,85 (brs, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H).

Paso 3

[00994] A una suspensión de CuCl (0,204 g, 2,1 mmol) en H_2O (265 ml) se agregó por goteo $SOCl_2$ (44,85 ml, 0,618 mol) a -5 ºC con agitación vigorosa. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche para dar una solución amarillo claro. Por separado, a una solución de 2-amino-5-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (100 mg, 0,6 mmol) en HCl concentrado (0,97 ml) se agregó por goteo una solución de $NaNO_2$ (50 mg, 0,72 mmol) en H_2O (2 ml) a -10 °C. La solución anaranjada oscura resultante se agitó a -10 °C durante 30 minutos y luego se agregó a la solución anterior (1,6 ml) de cloruro de cobre (I) a -5 °C durante 5 minutos. La reacción se agitó a -5 °C durante 1 hr y se extrajo con EA (10 ml × 3). La fase orgánica se concentró al vacío para dar un sólido amarillo. Este sólido se agregó THF (5 ml), seguido por la adición por goteo NH_3 (3 ml, 28% en peso) a -5 °C. La reacción se agitó durante 2 hrs a 0 °C luego se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para dar 5-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-sulfonamida (42 mg, 30%) como un sólido amarillo.

[00995] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,60 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H).

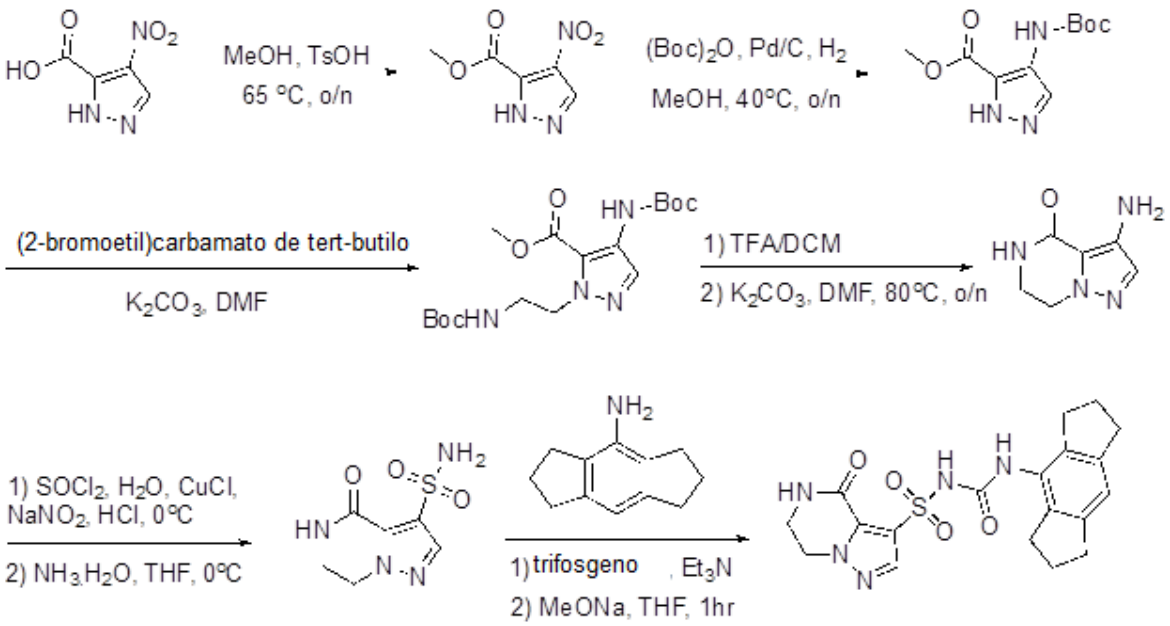
Paso 4

[00996] *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-5-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-sulfonamida se sintetizó como se describe en la **Preparación E** para dar el producto deseado (21,8 mg, 12%) como un sólido blanco.

[00997] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,70 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,78 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,96-1,86 (m, 4H). MS: m/z 430,0 (M + H$^+$).

Ejemplo 62

[00998] A continuación se muestra la síntesis de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[00999] A una solución de ácido 4-nitro-1*H*-pirazol-5- carboxílico (1,0 g, 6,4 mmol) en MeOH (30 ml) se agregó TsOH (52 mg, 0,3 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre

gel de sílice (DCM/MeOH = 40/1 ~ 10/1) para dar 4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,0 g, 91%) como un sólido blanco.

[001000] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,90 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).

Paso 2

[001001] A una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato (3,0 g, 17,5 mmol) en MeOH (100 ml) se agregó $(Boc)_2O$ (4,2 g, 19,25 mmol) y Pd/C (300 mg, 10% en peso). Luego la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche bajo atmósfera de H_2 y se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE/EA = 2/1 ~ 1/1) para dar 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,52 g, 60%) como un sólido blanco.

Paso 3

[001002] A una solución de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (4,2g, 17,4mmol) en DMF (50 ml) se agregó (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo (5,8 g, 26,1 mmol) y K_2CO_3 (7,2 g, 52,2 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche y se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se filtró, y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE/EA = 3/1) para dar 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,26 g, 19%) como un aceite amarillo.

[001003] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,40 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,29- 3,22 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,33 (s, 9H).

Paso 4

[001004] A una solución de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,26 g, 3,3 mmol) en DCM (20 ml) se agregó CF_3CO_2H (2,4 ml, 33 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se agregó a la suspensión de DMF (20 ml) y K_2CO_3 (1,36 mg, 9,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche y se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1 ~ 10/1) para dar 3-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (354 mg, 71%) como un sólido blanco.

[001005] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,75 (brs, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,68 (brs, 2H), 4,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H).

Paso 5

[001006] A una suspensión de CuCl (0,204 g, 2,1 mmol) en H_2O (265 ml) se agregó por goteo $SOCl_2$ (44,85 ml, 0,618 mol) a 0 ºC con agitación vigorosa. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche para dar una solución amarillo claro. Por separado, a una solución de 3-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (155 mg, 1,02 mmol) en HCl concentrado (1 ml) se agregó por goteo una solución de $NaNO_2$ (84,4 mg. 1,23 mmol) en H_2O (2 ml) a -10 °C. La solución anaranjada oscura resultante se agitó a -10°C durante 30 minutos y luego se agregó a la solución anterior (2,65 ml) de cloruro de cobre (I) a -5 °C durante 5minutos. La reacción se agitó a -5 °C durante 1 hr y luego se extrajo con EA (10 ml × 3). La fase orgánica se concentró al vacío para dar un sólido amarillo. Este sólido se disolvió en THF (5 ml), seguido por la adición por goteo de NH_3 (4 ml, 28%wt) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 hrs a 0 °C y luego se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó mediante TLC-prep (DCM/MeOH = 10/1) para dar 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-sulfonamida (5 mg, 2,2%) como un sólido amarillo.

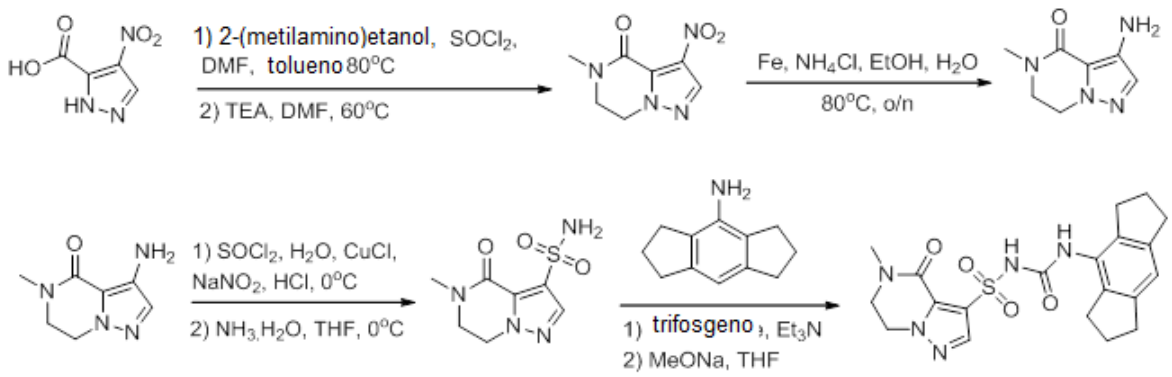
Paso 6

[001007] La *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-sulfonamida se sintetizó como se describe en la **Preparación E** para dar el producto deseado (1,1 mg, 5,8%) como un sólido amarillo.

[001008] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,64 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H), 2,77 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,97-1,87 (m, 4H). MS: m/z 416,1 (M + H^+).

Ejemplo 63

[001009] A continuación se muestra la síntesis de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-5-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[001010] A una solución de ácido 4-nitro-1*H*-pirazol-5- carboxílico (1,0 g, 6,4mmol) y 2-(metilamino)etanol (0,55 g, 7,3 mmol) en tolueno (5 ml) se agregó por goteo $SOCl_2$ (20 ml) y DMF (3 gotas) a -5 °C durante 10 min. Luego la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF (20 ml) y TEA (2,7 ml, 19,3 mmol). La reacción luego se agitó at 60 °C durante la noche y se monitoreó mediante LCMS. Luego de la eliminación del solvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE/EA = 3/1 ~ 1/1) para dar 5-metil-3-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (0,7 g, 56%) como un sólido amarillo.

[001011] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,34 (s, 1H), 4,47 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H).

Paso 2

[001012] A una solución de 5-metil-3-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (3,52 g, 18mmol) en EtOH (75 ml) se agregó polvo de hierro (5,04 g, 90 mmol), NH_4Cl (4,82 g, 90 mmol) y H_2O (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C bajo atmósfera de N_2 durante la noche y se monitoreó mediante LCMS. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para dar 3-amino-5-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (2,58 g, 86%) como un sólido amarillo.

[001013] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,01 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H).

Paso 3

[001014] Se agregó por goteo $SOCl_2$ (20 ml) a agua (70 ml) a -5 °C. La solución se agitó a 5 °C durante 1 hr y a temperatura ambiente durante 1 hr. CuCl (0,16 g) se agregó para dar una solución amarilla. Se agitó a temperatura ambiente durante 5 min luego se enfrió a -10 °C. Por separado, a una solución de 3-amino-5-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (358 mg, 2,2 mmol) en HCl concentrado (2,0 ml) se agregó por goteo una solución de $NaNO_2$ (180 mg, 2,62 mmol) en H_2O (1,6 ml) a -10 °C. La solución anaranjada oscura resultante se agitó a -10 °C durante 30 minutos y luego se agregó a la solución anterior (5,7 ml) de cloruro de cobre (I) a -5 °C durante 5 minutos. La reacción se agitó a -5 °C durante 1 hr y luego se extrajo con EA (5 ml × 3). La fase orgánica se concentró al vacío para dar un sólido amarillo. Este sólido se disolvió en THF (5 ml), seguido por la adición por goteo de NH_3 (3 ml, 28% en peso) a -5 °C. La reacción se agitó durante 2 hrs a 0 °C y luego se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó mediante TLC-prep (DCM/MeOH = 10/1) para dar 5-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-sulfonamida (30 mg, 6%) como un sólido amarillo.

[001015] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,86 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 4,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H).

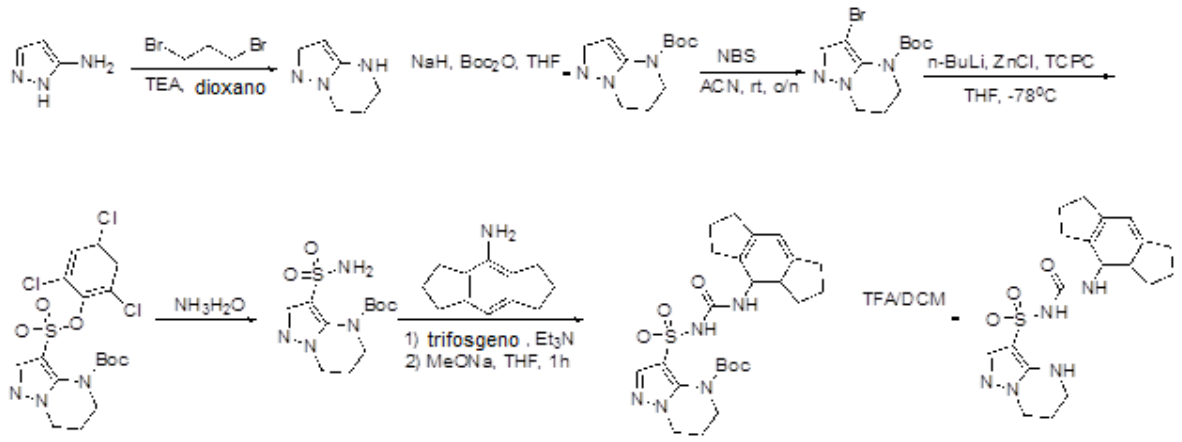
Paso 4

[001016] NaH (6,24 mg, 0,156 mmol, dispersión al 60% en parafina líquida) en DMSO (2 ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. Luego se agregó 5-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-sulfonamida (30 mg, 0,13mmol) a la solución de NaH en DMSO (2 ml) a -5 °C y se agitó a -5 °C durante 30 min. Por separado, a una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-amina (24,8 mg, 0,14 mmol) en THF (5 ml) se agregó trifosgeno (15,4 mg, 0,052 mmol) y TEA (0,1 ml) a -5 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a -5 °C durante 30 min y se monitoreó mediante TCL. Este reactivo se filtró y el material filtrado se agregó a la suspensión anterior de ((5-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)sulfonil)amida de sodio a -5 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se monitoreó mediante LC-MS. esta reacción luego se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (5 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC-prep para dar *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-5-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-sulfonamida (12,8 mg, 25%) como un sólido blanco.

[001017] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,27 (brs, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,47 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 1,99-1,88 (m, 4H). MS: m/z 430,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 64

[001018] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-sulfonamida .



Paso 1

[001019] A una solución de 1H-pirazol-5-amina (9,8 g, 0,1 mol) y TEA (36,0 g, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se agregó 1,3-dibromopropano (26,3 g, 0,1 mmol). Luego de agitar a 110 ºC durante 5 hrs, la mezcla de reacción se filtró. La filtración se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1) para dar 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (5,3 g, rendimiento: 36%) como un sólido blanco.

[001020] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,18 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,22-4,00 (m, 3H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H).

Paso 2

[001021] A una solución de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (3,0 g, 24,4 mmol) en THF (20 ml) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 1,5 g, 36,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo N_2. Luego se agregó Boc_2O (8,0 g, 36,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EA (50 ml x2). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1) para dar 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (4,4 g, rendimiento: 81%) como un sólido blanco.

[001022] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,37 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,57 (s, 9H). MS: m/z 224,4 ($M+H^+$).

Paso 3

[001023] Se agregó NBS (4,2 g, 23,5 mmol) en porciones a una solución de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (4,4 g, 19,6 mmol) en MeCN (20 ml) a 0 ºC y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EA (40 ml x2). La fase orgánica se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar 3-bromo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (4,1 g, rendimiento: 69%) como un sólido amarillo. MS: m/z 304,3 ($M+H^+$).

Paso 4

[001024] Se sintetizó 3-((2,4,6-triclorofenoxi)sulfonil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo usando la **Preparación B** para dar el producto como un aceite amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación.

Paso 5

[001025] Una mezcla de 3-((2,4,6-triclorofenoxi)sulfonil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (crudo, ~1,85 mmol), NH_4OH (5 ml) y THF (20 ml) se agitó a 60 ºC durante 12 hrs. La reacción se concentró bajo presión reducida. La solución remanente se acidificó con HCl ac. (1 N) a pH = 5 y se particionó entre EA (60 ml) y agua (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (60 ml), salmuera (60 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar 3-sulfamoil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, rendimiento: 18% en 2 pasos) como un sólido blanco.

[001026] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,80 (s, 1H), 5,54 (brs, 2H), 4,23 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,23-2,19 (m, 2H), 1,57 (s, 9H). MS: m/z 303,1 ($M+H^+$).

Paso 6

[001027] A una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (68,7 mg, 0,397 mmol) y TEA (0,16 ml, 1,2 mmol) en THF (5 ml) se agregó trifosgeno (47,2 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. En otro recipiente de fondo redondo, a una solución de 3-sulfamoil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,397 mmol) en THF (5 ml)

se agregó MeONa (23,6 mg, 0,436 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. El 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno preparado se filtró para eliminar el precipitado resultante y el material filtrado se agregó a otro recipiente que contiene sal de sulfonamida. La reacción se detuvo con la adición de agua (30 ml) luego de 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con EA (20 ml) y se filtró. El material filtrado se acidificó a pH = 3~4, y se extrajo con EA (20 mlx2) para dar 3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (32 mg, rendimiento: 16%) como un sólido blanco.

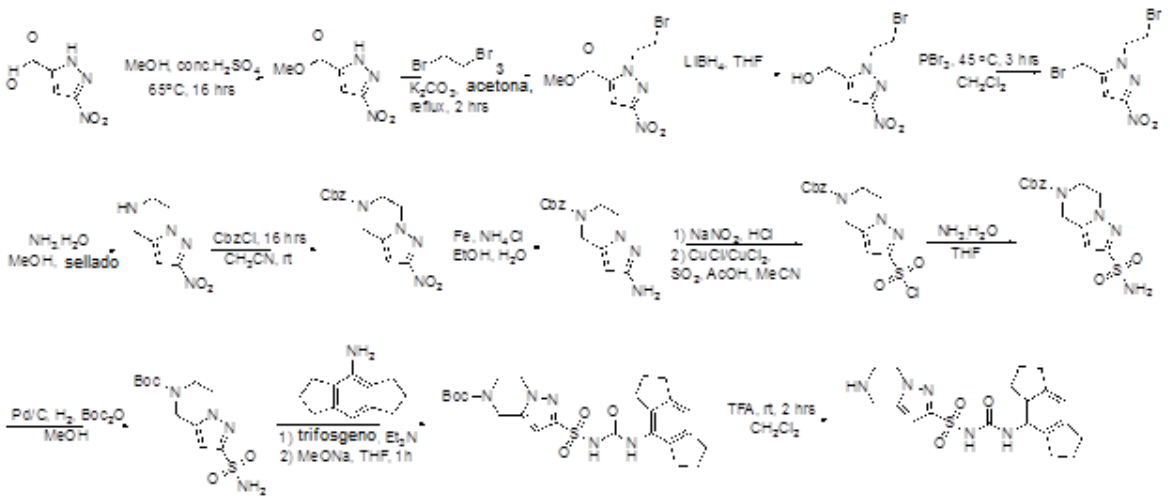
Paso 7

[001028] A una solución de 3-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (32 mg, 0,064 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TFA (1 ml) y la mezcla solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LC-MS, y la mezcla de reacción se concentró hasta secar al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (NH3·H2O) para dar N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-sulfonamida (11,6 mg, rendimiento: 45%) como un sólido blanco.

[001029] ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,01 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,96 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,97-1,91 (m, 6H). MS: m/z 402,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 65

[001030] A continuación se muestra la síntesis de ácido trifluoroacético de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-sulfonamida.



Paso 1

[001031] A una solución de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5- carboxílico (1,57 g, 10,0 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó conc.H_2SO_4 (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 65 ºC durante la noche. Luego la mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,42 g, rendimiento: 83%) como un sólido amarillo.

[001032] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 15,24 (brs, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

Paso 2

[001033] A una solución de 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (342 mg, 2,0 mmol) en acetona (40 ml) se agregó 1,2-dibromoetano (412 mg, 2,2 mmol), seguido por K_2CO_3 (828 mg, 6,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 hrs. Luego se retiró K_2CO_3 por filtración. El material filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (430 mg, rendimiento: 77%) como un sólido amarillo.

[001034] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,42 (s, 1H), 5,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Paso 3

[001035] A una solución de 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (278 mg, 1,0 mmol) en THF seco (20 ml) se agregó $LiBH_4$ (2 ml, 2,0 M en THF) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC a temperatura ambiente durante 3 hrs. Luego la reacción se detuvo mediante la adición de MeOH

(4 ml). La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1) para dar (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol (122 mg, rendimiento: 49%) como un sólido blanco.

[001036] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,99 (s, 1H), 5,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Paso 4

[001037] Una mezcla de [2-(2-Bromo-etil)-5-nitro-2H-pirazol-3-il]-metanol (3,0 g, 12,0 mmol), PBr_3 (4,9 g, 18,0 mmol) y CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó a 45 ^{o}C durante 3 hrs. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (60 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío hasta secar para dar 1-(2-bromo-etil)-5-bromometil-3-nitro-1H-pirazol (2,2 g, rendimiento: 58%) como un sólido amarillo claro.

[001038] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,93 (s, 1H), 4,63 (t, J = 3,8 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,86 (t, J = 4,2 Hz, 2H).

Paso 5

[001039] Una mezcla de 1-(2-bromo-etil)-5-bromometil-3-nitro-1H-pirazol (1,5 g, 4,8 mmol), $NH_3{\cdot}H_2O$ (8 ml) y MeOH (10 ml) se agitó a 50 ^{o}C durante 16 hrs en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secar para dar 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina (700 mg, rendimiento: 87%) como un sólido blanco.

[001040] MS: m/z 169,0 ($M+H^+$).

Paso 6

[001041] Una mezcla de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina (700 mg, 4,2 mmol), CbzCl (700 mg, 4,2 mmol), K_2CO_3 (1,2 g, 8,4 mmol) y CH_3CN (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secar. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1 a 1/1) para dar benciléster de ácido 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5- carboxílico (900 mg, rendimiento: 69%) como un sólido amarillo.

Paso 7

[001042] Una mezcla de benciléster de ácido 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5- carboxílico (710 mg, 2,4 mmol), Fe (658 mg, 11,8 mmol), NH_4Cl (637 mg, 11,8 mmol), H_2O (10 ml) y EtOH (20 ml)

se agitó a 80 ºC durante 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se enjuagó con CH_2Cl_2 (30 ml). El material filtrado solución se concentró hasta secar para dar benciléster de ácido 2-amino-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5- carboxílico (639 mg, rendimiento: 98%) como un aceite amarillo.

Paso 8

[001043] Una solución de 2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de bencilo (639 mg, 2,4 mmol) en MeCN (8 ml) a 0 °C se trató con HCl conc. (3,0 ml) en H_2O (1,2 ml) seguido por solución acuosa de $NaNO_2$ (198 mg, 2,9 mmol) disuelto en H_2O (0,9 ml). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Se agregaron en forma secuencial AcOH (1,2 ml), $CuCl_2$ (162 mg, 1,2 mmol) y CuCl (12 mg, 0,12 mmol) a la mezcla precedente y se purgó con SO_2 gas durante 25 minutos a 0 °C. Luego de agitar durante 1 hr a 0 °C, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (100 ml) y se extrajo con EA (40 ml x3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó al vacío para dar 2-(clorosulfonil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de bencilo (crudo) como un aceite amarillo. Este material se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 9

[001044] A una solución de 2-(clorosulfonil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de bencilo (crudo) en THF (6 ml) se agregó $NH_3 \cdot H_2O$ (3 ml). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 20 mins, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con MeOH (5 ml) y se acidificó mediante HCl ac. (1 N) a pH = 5. La solución resultante se purificó mediante HPLC en fase reversa (0%-50% MeCN en H_2O) para dar 2-sulfamoil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de bencilo (122 mg, rendimiento: 15%, dos pasos) como un sólido blanco.

[001045] MS: m/z 337,0 ($M+H^+$).

Paso 10

[001046] Una solución de 2-sulfamoil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de bencilo (102 mg, 0,3 mmol), Boc_2O (73 mg, 0,33 mmol) y Pd/C (20 mg) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró y se concentró hasta secar al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 40/1) para dar 2-sulfamoil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (106 mg, rendimiento: 96%) como un sólido amarillo.

[001047] MS: m/z 303,0 ($M+H^+$).

Paso 11

[001048] Se sintetizó 2-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-Butilo como se describe en la **Preparación F** para dar el producto deseado (108 mg, crudo) como un sólido amarillo.

[001049] MS: m/z 502,1 ($M+H^+$).

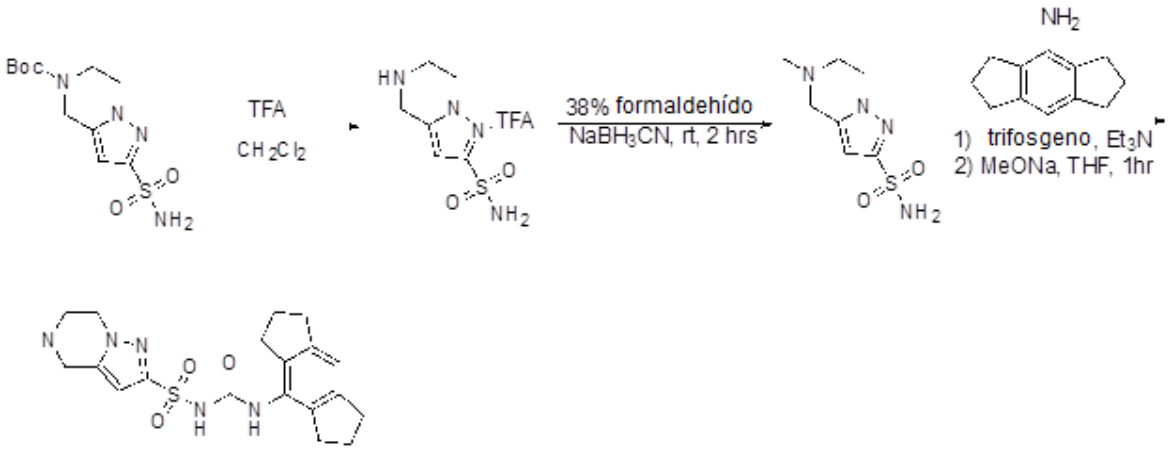
Paso 12:

[001050] A una solución de 2-(N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (68 mg, crudo) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agregó TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución resultante se purificó mediante HPLC en fase reversa (0%-50% MeCN en H_2O) para dar N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-sulfonamida, sal de TFA (7,9 mg, 15%) como un sólido blanco.

[001051] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,01 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,05 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,17 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H),1,99-1,94 (m, 4H). MS: m/z 401,9 ($M+H^+$).

Ejemplo 66

[001052] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-sulfonamida .



Paso 1

[001053] A una solución de 2-sulfamoil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0,2 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agregó TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución resultante se purificó mediante HPLC en fase reversa (0% - 50% MeCN en H_2O) para dar 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-sulfonamida, sal de TFA (50 mg, crudo) como un sólido marrón. MS: m/z 202,9 ($M+H^+$).

Paso 2

[001054] A una solución agitada de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-sulfonamida, sal de TFA (45 mg, crudo) en MeOH (10 ml) se agregó formaldehido (40 mg, 1,3 mmol) y cianoborohidruro de sodio (14 mg, 0,2 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante una columna en fase reversa (0% - 50% MeCN en H_2O) para dar 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-sulfonamida (17 mg, rendimiento: 32% como un sólido blanco.

[001055] MS: m/z 217,0 ($M+H^+$).

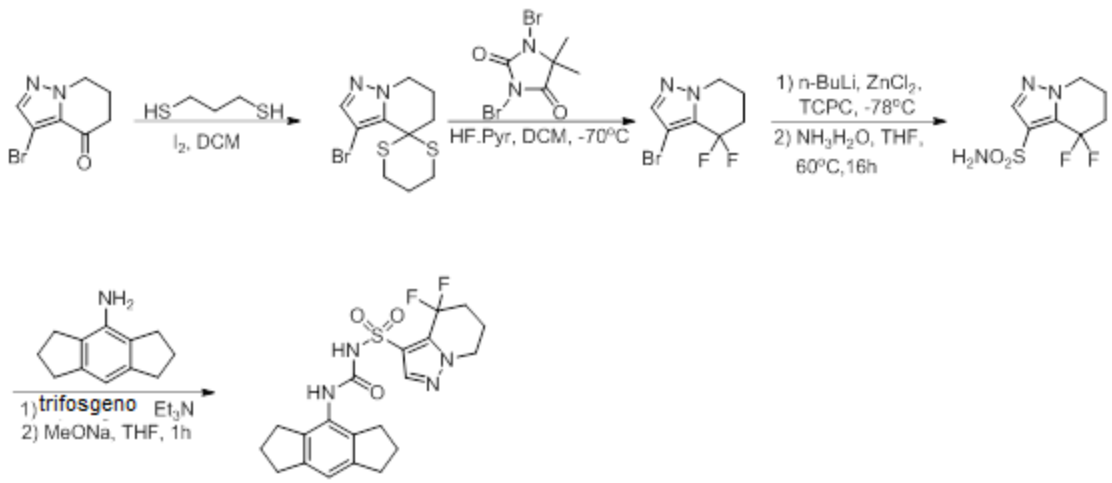
Paso 3:

[001056] Se sintetizó N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-sulfonamida usando la **Preparación A** para dar el producto deseado (9,6 mg, rendimiento: 29%) como un sólido blanco.

[001057] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,80 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,16 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,89 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 4H). MS: m/z 416,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 67

[001058] A continuación se muestra la síntesis de 4,4-Difluoro-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfonamida .



Paso 1

[001059] A una solución de 3-bromo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-4(5H)-ona (500 mg, 2,34 mmol) en DCM (5 ml) se agregó I_2 (58 mg, 0,23 mmol) y propan-1,3-ditiol (276 mg, 2,57 mmol), luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción luego se particionó entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar 3'-bromo-6',7'-dihidro-5'H-espiro[[1,3]ditian-2,4'-pirazolo[1,5-a]piridin] (530 mg, rendimiento: 75%) como un sólido blanco.

Paso 2

[001060] A una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-imidazolidin-2,4-diona (1,61 g, 5,6 mmol) en DCM (5 ml) se agregó HF.piridina (55%, 3,4 ml, 18,6 mmol) y 3'-bromo-6',7'-dihidro-5'H-espiro[[1,3]ditian-2,4'-pirazolo[1,5-a]piridin] (430 mg, 1,4 mmol) a -70 °C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se particionó entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar 3-bromo-4,4-difluoro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (260 mg, rendimiento: 57%) como un aceite amarillo. MS: m/z 236,9 ($M+H^+$).

Paso 3

[001061] A una solución de 3-bromo-4,4-difluoro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,26 g, 1,1 mmol) en THF seco (5 ml) se agregó n-BuLi en hexano (0,44 ml, 1,1 mmol, 2,5 M) lentamente a -78 °C

bajo N_2. Luego de agitar a esta temperatura durante 20 mins, $ZnCl_2$ en éter (1,1 ml, 1,1 mmol, 1 M) se agregó lentamente a esta temperatura. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. TCPC (0,33 g, 1,1 mmol) se agregó a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se detuvo con una solución saturada de NH_4Cl (2 ml) y se particionó entre agua (20 ml) y EA (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 2,4,6- 4,4-difluoro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfonato de triclorofenilo crudo como un aceite amarillo. El crudo se disolvió en THF (5 ml), y $NH_3.H_2O$ (5 ml) se agregó a la solución. Luego de agitar a 60 °C durante la noche, la reacción se concentró para eliminar el solvente. El residuo se acidificó con HCl 1 N a pH = 5 y se particionó entre EA (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar 4,4-difluoro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfonamida (50 mg, rendimiento: 19% en 2 pasos) como un sólido amarillo. MS: m/z 238 ($M+H^+$).

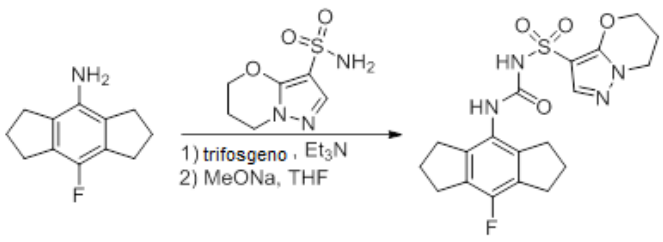
Paso 4

[001062] Se sintetizó 4,4-Difluoro-N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-sulfonamida usando la **Preparación A** para dar el producto deseado (26 mg, rendimiento: 28%) como un sólido blanco.

[001063] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,65 (brs, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,28 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,50 (superposición, 2H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 4H). MS: m/z 437,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 68

[001064] A continuación se muestra la síntesis de N-((8-Fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .

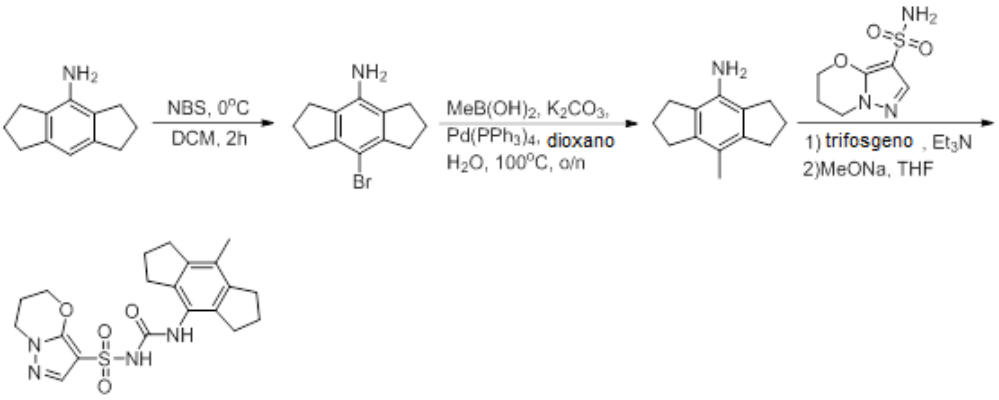


[001065] Se sintetizó N-((8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida usando la **Preparación A** para dar el producto deseado (210 mg, rendimiento: 61%) como un sólido blanco.

[001066] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,51 (brs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,45 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,64 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,22-2,17 (m, 2H) , 2,05-1,98 (m, 4H). MS: m/z 421,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 69

[001067] A continuación se muestra la síntesis de N-((8-Metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[001068] A una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (1 g, 5,78 mmol) en DCM (20 ml) se agregó NBS (1,03 g, 5,78 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 hrs. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 ml) y se extrajo con EA (50 ml x2). El EA combinado se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 50/1) para dar 8-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (838 mg, rendimiento: 57%) como un sólido rojo.

[001069] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,48 (brs, 2H), 2,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 2,81 (t, *J* = 6,9 Hz, 4H), 2,19-2,06 (m, 4H).

Paso 2

[001070] A una solución de 8-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (200 mg, 0,79 mmol) en dioxano (8 ml) y H_2O (2 ml) se agregó ácido metilborónico (52 mg, 0,87 mmol), K_2CO_3 (327 mg, 2,37

mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (45 mg, 0,039 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100 ºC bajo N_2 durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre sílice, y luego se purificó mediante HPLC-prep ($NH_3 \cdot H_2O$) para dar 8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (26 mg, rendimiento: 18%) como un sólido blanco.

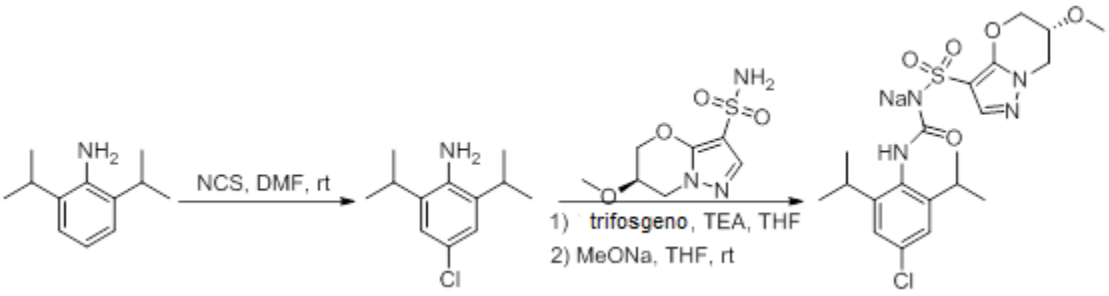
Paso 3

[001071] Se sintetizó N-((8-metil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida como se describe en **Preparación E** para dar el producto deseado (14 mg, rendimiento: 24%) como un sólido blanco.

[001072] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,41 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,44 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,21-2,17 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 4H). MS: m/z 417,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 70

[001073] A continuación se muestra la síntesis de (*R*)-((4-cloro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



Paso 1

[001074] A una solución de 2,6-diisopropil-fenilamina (2,4 g, 13,5 mmol) en DMF (20 ml) se agregó NCS (1,9 g, 14,2 mmol) en una porción. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 hrs, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EA (50 ml x2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml x2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 50/1) para dar 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilamina (2,0 g, rendimiento: 70%) como un aceite rojo.

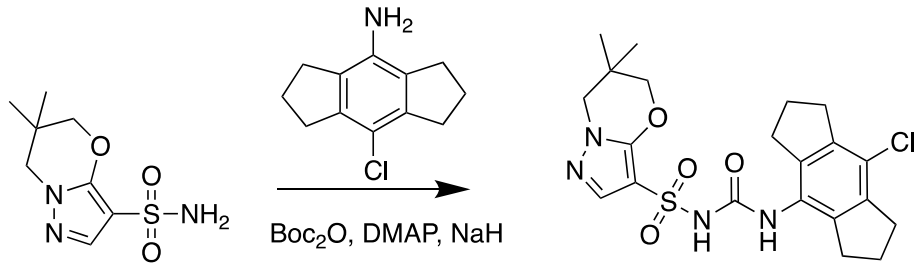
Paso 2

[001075] La (*R*)-((4-cloro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida se sintetizó como se describe en la **Preparación E** para dar el producto deseado (50 mg, rendimiento: 51%) como un sólido blanco.

[001076] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 3H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,20-3,05 (m, 2H), 1,05-1,03 (m, 12H). MS: m/z 471,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 71

[001077] A continuación se muestra la síntesis de N-((8-cloro-1,2,3,5,6,7- hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3- sulfonamida .



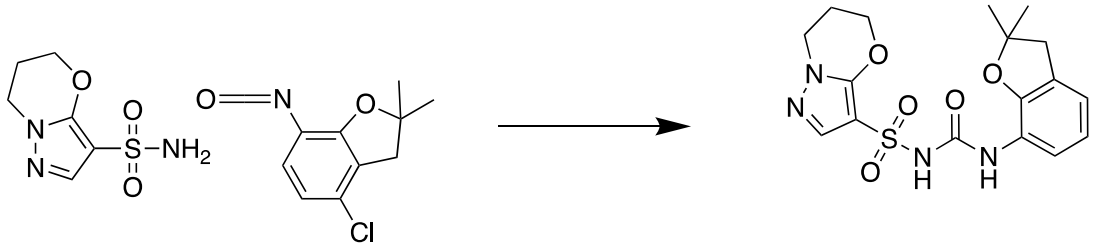
[001078] Se disolvió N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,657 mmol, 0,080 g) en THF (1,5ml) y luego se agregó lentamente una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (0,626 mmol, 0,144 ml) en THF (1,5ml). Luego de agitar durante algunos minutos, se agregó una solución de 8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-amina (0,626 mmol, 130 mg) en THF (1ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 30 min. Al mismo tiempo, 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (0,626 mmol, 0,145 g) en THF (1ml) se trató con hidruro de sodio (0,626 mmol, 0,023 g) y se dejó en agitación durante 30 min. En este momento, se mezclaron las dos soluciones y se dejó en agitación durante 18 h.

[001079] La reacción luego se detuvo con NH_4Cl sat. (10ml) y se diluyó con EtOAc (10ml).Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (10ml). Los extractos orgánicos combinados luego se lavaron con agua (10ml) y se concentraron. El sólido resultante se suspendió en MeOH (5ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (10-40% MeCN:10mM NH_4OH ac.). Las fracciones purificadas se combinaron y se concentraron para dar N-((8-cloro-1,2,3,5,6,7- hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3- sulfonamida (4 mg, 1,374%) como un sólido blanco.

[001080] ^{1}H-RMN (400 MHz; MeOD): □ 7,68 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,90-2,87 (m, 4H), 2,80-2,76 (m, 4H), 2,09-2,02 (m, 5H), 1,11 (s, 6H). MS: m/z 465,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 72

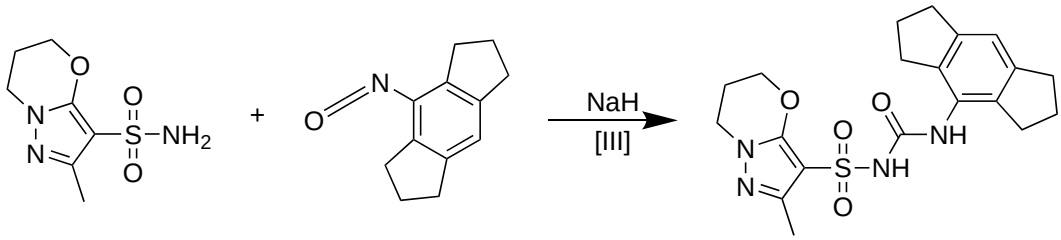
[001081] A continuación se muestra la síntesis de N-((2,2-dimetil-2,3- dihidrobenzofuran-7-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



[001082] Se disolvió 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (100 mg, 0,492 mmol) en MeOH (4 ml) a 80 ºC. Luego se agregó metóxido de sodio (0,106 g, 0,492 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. El solvente luego se evaporó y se agregó 7- isocianato-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (0,093 g, 0,492 mmol) en MeCN (4 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante la noche. En este momento, la reacción se filtró y el filtrado se lavó con EtOAc y se secó para dar N-((2,2-dimetil-2,3- dihidrobenzofuran-7-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (108,5 mg, 56,19 %) como un sólido crema. MS: m/z 393 ($M+H^+$).

Ejemplo 73

[001083] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4- il)carbamoil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .

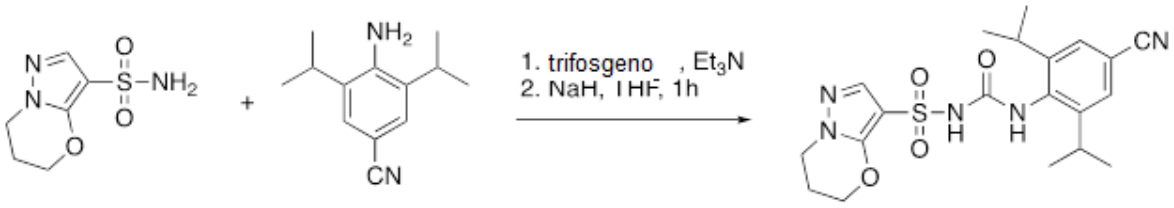


[001084] Se preparó 2-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida de la misma manera que 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida con la ecepcoión de que se usó como material de partida adecuado 3-metil-3-pirazolin-5-ona.

[001085] Se mezclaron 2-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (80 mg, 0,368 mmol) , 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-sindaceno (0,073 g, 0,368 mmol) , y hidruro de sodio (13,595 mg, 0,368 mmol) en DMF (5 ml) y se dejó en agitación durante la noche. La reacción luego se detuvo con agua y se filtró un sólido blanco. El material filtrado se concentró y el residuo se suspendió en acetona (10 ml), se filtró y se lavó con acetona antes de secar para dar N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-2-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (51,4 mg, 33,51 %) como un sólido tostado claro. MS: m/z 417 ($M+H^+$).

Ejemplo 74

[001086] A continuación se muestra la síntesis de N-((4-ciano-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .

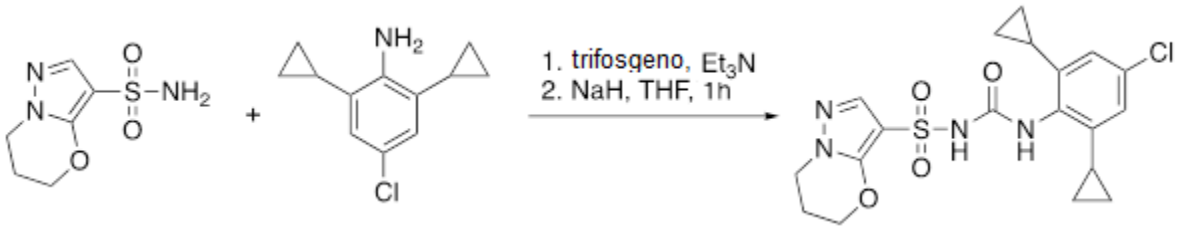


[001087] A una solución de 4-amino-3,5-diisopropilbenzonitrilo (300 mg, 1,48 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó Et_3N (0,41 ml, 2,97 mmol) seguido por trifosgeno (220 mg, 0,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 ^oC durante 1 hr antes de enfriarla a temperatura ambiente, y se particionó entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para dar un sólido amarillo (210 mg, 62%).

[001088] El sólido (100 mg, 0,44 mmol) se disolvió en DMF anhidro (1 ml). A esta solución se agregó 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (90 mg, 0,44 mmol) seguido por NaH (60% en aceite mineral, 17 mg, 0,44 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hr antes de agregar MeOH (3 ml). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0 al 5%) para dar N-((4-ciano-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (36,3 mg, 19%) como un sólido blanco. MS: m/z 432 ($M+H^+$).

Ejemplo 75

[001089] A continuación se muestra la síntesis de N-((4-cloro-2,6-diciclopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .

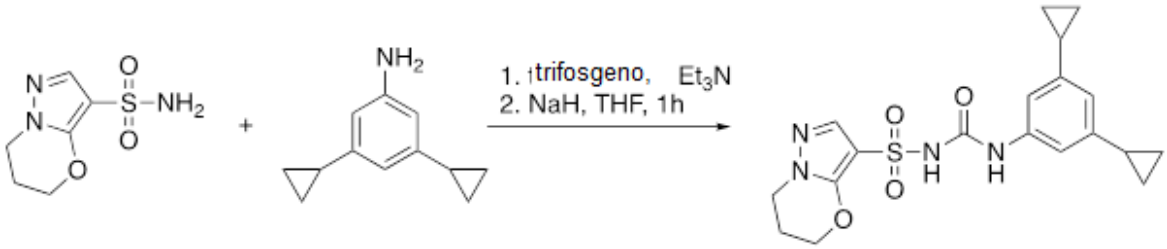


[001090] A una solución de 4-cloro-2,6-diciclopropilanilina (180 mg, 0,87 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó Et_3N (0,24 ml, 1,73 mmol) seguido por trifosgeno (130 mg, 0,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1 hr antes de enfriar a temperatura ambiente, y se particionó entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para dar l sólido amarillo claro (170 mg, 84%).

[001091] Los sólidos (100 mg, 0,49 mmol) se disolvieron en DMF anhidro (1 ml). A esta solución se agregó 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (115 mg, 0,49 mmol) seguido por NaH (60% en aceite mineral, 20 mg, 0,49 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr antes de agregar MeOH (3 ml). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0 a 5%) para dar N-((4-cloro-2,6-diciclopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (37,7 mg, 17%) como sólidos blancos. MS: m/z 437 ($M+H^+$).

Ejemplo 76

[001092] A continuación se muestra la síntesis de N-((3,5-diciclopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida



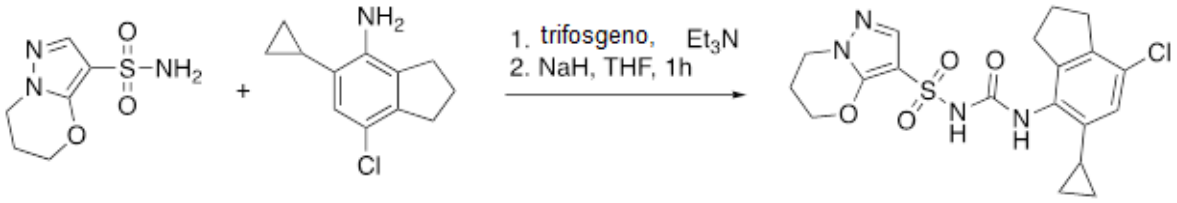
[001093] A una solución de 3,5-diciclopropilanilina (200 mg, 1,15 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó Et_3N (0,27 ml, 2,0 mmol) seguido por trifosgeno (120 mg, 0,39 mmol) a temperatura ambiente. La

reacción se agitó durante 2 hrs antes de retirar el THF. El residuo resultante se suspendió en hexanos (50 ml), los sólidos insolubles blancos se eliminaron mediante filtración al vacío y los hexanos se eliminaron bajo presión reducida para dar un aceite claro.

[001094] El aceite obtenido luego se disolvió en DMF anhidro (2 ml). A esta solución se agregó 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (80 mg, 0,39 mmol) seguido por NaH (60% en aceite mineral, 20 mg, 0,49 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hr antes de agregar MeOH (5 ml). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0 al 10%) para dar N-((3,5-diciclopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (90 mg, 57%) como sólidos blancos. MS: m/z 403 ($M+H^+$).

Ejemplo 77

[001095] A continuación se muestra la síntesis de N-((7-cloro-5-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .

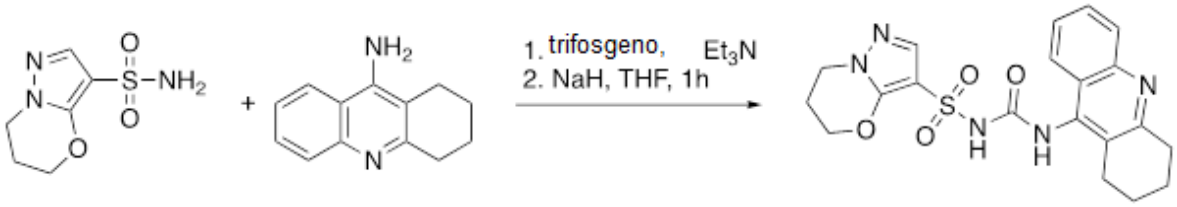


[001096] A una solución de 7-cloro-5-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-4-amina (85 mg, 0,41 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó Et_3N (0,17 ml, 1,2 mmol) seguido por trifosgeno (60 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hr antes de enfriar a temperatura ambiente, y se particionó entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite amarillo.

[001097] El aceite obtenido luego se disolvió en DMF anhidro (1 ml). A esta solución se agregó 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (50 mg, 0,25 mmol) seguido por NaH (60% en aceite mineral, 16 mg, 0,41 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hr antes de agregar MeOH (5 ml). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0 a 10%) para dar N-((7-cloro-5-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (60 mg, 57%) como sólidos amarillo claro. MS: m/z 437 ($M+H^+$).

Ejemplo 78

[001098] A continuación se muestra la síntesis de N-((1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida .

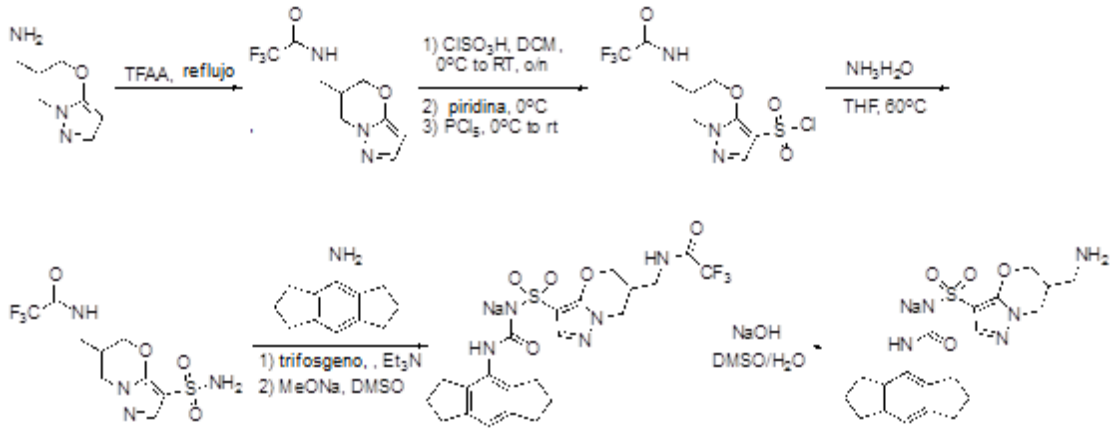


[001099] A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina (200 mg, 1,01 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó Et_3N (0,17 ml, 1,2 mmol) seguido por trifosgeno (150 mg, 0,49 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 ^oC durante 2 hrs antes de enfriar a temperatura ambiente. Se retiró el THF y el residuo resultante se suspendió en hexanos (50 ml), los sólidos insolubles blancos se eliminaron mediante filtración al vacío y los hexanos se eliminaron bajo presión reducida para dar un aceite amarillo.

[001100] El aceite obtenido luego se disolvió en DMF anhidro (1 ml). A esta solución se agregó 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (50 mg, 0,25 mmol) seguido por NaH (60% en aceite mineral, 20 mg, 0,49 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hr antes de agregar MeOH (1 ml). El residuo se purificó mediante HPLC-prep. (MeCN/agua/0,1% del ácido fórmico) para dar N-((1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)carbamoil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-sulfonamida (1,8 mg, 2%) como sólidos blancos. MS: m/z 428 ($M+H^+$).

Ejemplo 79

[001101] A continuación se muestra la síntesis de ((6-(aminometil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)amida de sodio y ((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio .



Paso 1:

[001102] Se disolvió (6,7-Dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-il)metanamina (crudo, ~1,2 mmol) en TFAA (3 ml). Después, se calentó la solución a reflujo durante 3 hrs, se detuvo con la adición de EA (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EA (10 ml x3). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para dar *N*-((6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (140 mg, rendimiento: 47%) como un sólido amarillo. MS: m/z 250,2 ($M + H^+$).

Paso 2:

[001103] A una solución de *N*-((6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (140 mg, 0,56 mmol) en DCM (3 ml) se agregó $ClSO_3H$ (0,11 ml, 1,68 mmol) por goteo a 0 ºC. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 hrs, se agregó piridina (0,14 ml, 1,68 mmol) por goteo a 0 ºC, y luego se agregó PCl_5 (350 mg, 1,68 mmol) en porciones a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se vertió en hielo-agua (2 ml) y se extrajo con EA (10 ml x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto crudo, el cual se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3:

[001104] A una solución de cloruro de 6-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonilo (crudo, ~0,56 mmol) en THF (3 ml) se agregó $NH_3.H_2O$ (3 ml). Luego de agitar a 60 °C durante 2 hrs, la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 1 ml. La suspensión residual se acidificó con HCl acuoso 1 M a pH = 3 y se filtró. El material filtrado se purificó mediante una columna

en fase reversa (MeCN/H_2O) para dar 2,2,2-trifluoro-*N*-((3-sulfamoil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida (120 mg, rendimiento: 65%) como un sólido amarillo.

[001105] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,58 (s, 1H), 4,51 (dd, *J* = 11,2, 2,8 Hz, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,96 (dd, *J* = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,73-2,64 (m, 1H).

Paso 4:

[001106] A una suspensión de *N*-((3-sulfamoil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-il)metil)acetamida (60 mg, 0,18 mmol) en DMSO (2 ml) se agregó MeONa (10,7 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min para dar una suspensión de sal de sodio. En otro recipiente, a una solución de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (38 mg, 0,22 mmol) y TEA (54 mg, 0. 54 mmol) en THF (2 ml) se agregó trifosgeno (24 mg, 0,80 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 20 min. La mezcla de reacción luego se filtró. El material filtrado se agregó a la suspensión de sal de sodio anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Después de esto, la suspensión anterior se filtró, el material filtrado se purificó mediante una columna en fase reversa (MeCN/H_2O) para dar ((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio (44 mg, rendimiento: 44%) como un sólido blanco.

[001107] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (brs, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 4,19-4,11 (m, 2H), 3,88 (dd, *J* = 12,0, 7,6 Hz, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,66-2,59 (m, 5H), 1,95-1,85 (m, 4H). MS: m/z 528,1 ($M + H^+$).

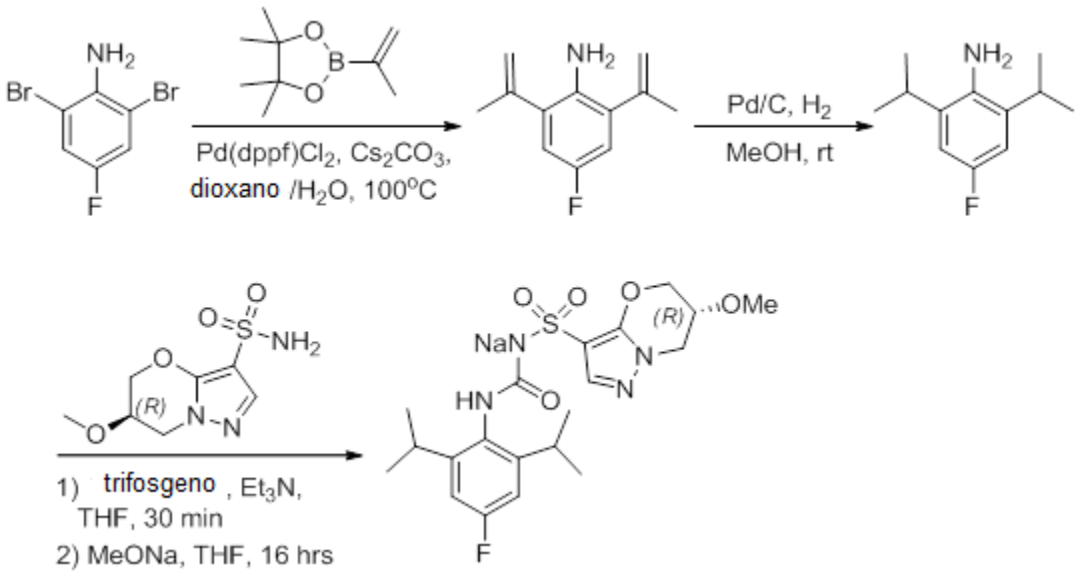
Step5:

[001108] A una solución de ((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)((6-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio (7 mg, 0,01 mmol) en DMSO (1 ml) se agregó NaOH acuoso (0,5 ml, 1 mmol, 2 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 hrs. Después de esto,la suspensión se filtró y el material filtrado se purificó mediante una columna en fase reversa (MeCN/H_2O) para dar ((6-(aminometil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)amida de sodio (4,9 mg, rendimiento: 84%) como un sólido blanco.

[001109] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,45 (brs, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,82 (dd, *J* = 12,4, 8,0 Hz, 1H), 2,74 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,68-2,57 (m, 6H), 2,30-2,12 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 4H). MS: m/z 432,1 (M + H$^+$).

Ejemplo 80

[001110] Síntesis de (*R*)-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida .



Paso 1

[001111] A una solución de 2,6-dibromo-4-fluoroanilina (2,0 g, 7,4 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,37 g, 20,1 mmol), Cs_2CO_3 (7,23 g, 22,2 mmol) y H_2O (4 ml) en dioxano (40 ml) se agregó Pd(dppf)Cl_2 (0,54 g, 0,74 mmol) en N_2. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar 4-fluoro-2,6-di(prop-1-en-2-il)anilina (1,10 g, 78%) como un aceite marrón.

[001112] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,72 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,29 (t, *J* = 1,6 Hz, 2H), 5,01 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,01 (s, 6H).

Paso 2

[001113] A una solución de 4-fluoro-2,6-di(prop-1-en-2-il)anilina (1,10 g, 5,7 mmol) en MeOH (30 ml) se agregó Pd/C (0,11 g, 10% wt). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con H_2 por tres veces.

Se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo balón de atmósfera de H_2 y se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se filtró. El material filtrado se concentró al vacío para dar 4-fluoro-2,6-diisopropilanilina (1,05 g, 94%) como un aceite marrón.

[001114] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,67 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,44 (brs, 2H), 3,07-3,01 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 12H).

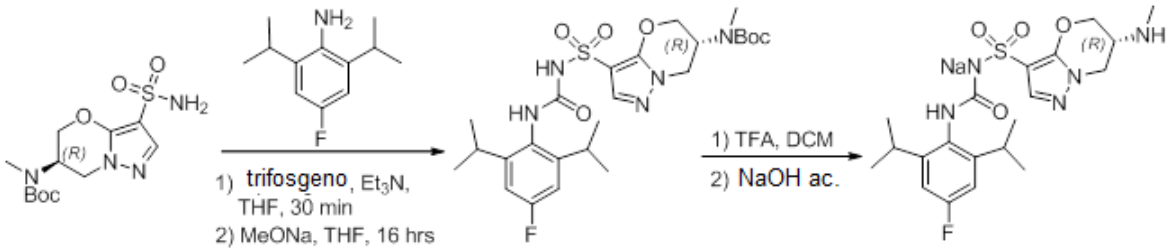
Paso 3

[001115] A una solución de (*R*)-6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (55 mg, 0,25 mmol) en THF (5 ml) se agregó MeONa (15 mg, 0,28 mmol) a -5 ºC. Luego la mezcla de reacción se agitó a -5 ºC durante 30 min. Por separado, a una solución de 4-fluoro-2,6-diisopropilanilina (45 mg, 0,23 mmol) en THF (5 ml) se agregó trifosgeno (27 mg, 0,092 mmol) y TEA (47 mg, 0,46 mmol) a -5 ºC. Luego la mezcla de reacción se agitó a -5 ºC durante 30 min. Este reactivo se filtró y el material filtrado se agregó a -5 ºC a la suspensión de (*R*)-((6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio a partir del primer paso. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de la eliminación del solvente al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC-prep para dar (*R*)-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)((6-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio (28,2 mg, 27%) como un sólido blanco.

[001116] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,65 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,96-2,86 (m, 2H), 1,05 (s, 12H). MS: m/z 455,1 (M + H^+).

Ejemplo 81

[001117] Síntesis de (*R*)-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio



Paso 1

[001118] A una solución de (*R*)- metil(3-sulfamoil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (375 mg, 1,13 mmol) en THF (10 ml) se agregó MeONa (165 mg, 3,06 mmol) a -5 ºC. Luego la mezcla de reacción se agitó a -5 ºC durante 30 min. Por separado, a una solución de 4-fluoro-2,6-diisopropilanilina (200 mg, 1,02 mmol) en THF (5 ml) se agregó trifosgeno (121 mg, 0,41 mmol) y TEA (0,28 ml, 2,04 mmol) a -5 ºC. Luego la mezcla de reacción se agitó a -5 ºC durante 30 min y se monitoreó mediante TLC. Este reactivo se filtró y el material filtrado se agregó a -5 ºC a la suspensión de (*R*)-((6-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio a partir del primer paso. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de la eliminación del solvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna para dar (*R*)- (3-(*N*-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (237 mg, 43%) como un sólido amarillo.

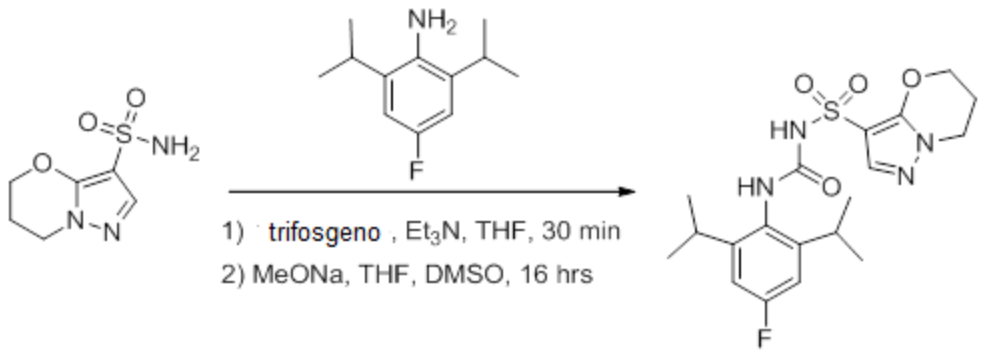
Paso 2

[001119] A una solución de (*R*)- (3-(*N*-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)sulfamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-6-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 ml) se agregó CF_3CO_2H (5 ml). Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se basificó con 4 M NaOH acuoso a pH = 12 a -5 ºC. La fase acuosa se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna para dar (*R*)-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)((6-(metilamino)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio (23,6 mg, 23%) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,67 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,40-4,28 (m, 2H), 4,22 (dd, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,34 (s, 3H) 1,09-1,00 (m, 12H). MS: m/z 454,2 ($M + H^+$).

Ejemplo 82

[001120] A continuación se muestra la síntesis de *N*-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida .



Paso 1

[001121] A una solución de 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (100 mg, 0,45 mmol) en THF (5 ml) se agregó MeONa (73 mg, 1,35 mmol) y DMSO (1 ml) a -5 ºC. Luego la mezcla de reacción se agitó a -5 ºC durante 30 min. Por separado, a una solución de 4-fluoro-2,6-diisopropilanilina (100 mg, 0,45 mmol) en THF (5 ml) se agregó trifosgeno (53 mg, 0,18 mmol) y TEA (0,13 ml, 0,90 mmol) a -5 ºC. Luego la mezcla de reacción se agitó a -5 ºC durante 30 min. Este reactivo se filtró y el material filtrado se agregó a -5 ºC a la suspensión de ((6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)sulfonil)amida de sodio a partir del primer paso. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de la eliminación del solvente al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC-prep para dar *N*-((4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)carbamoil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-sulfonamida (103,5 mg, 54%) como un sólido blanco.

[001122] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,52 (brs, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,39 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,04 (s, 12H). MS: m/z 424,8 (M + H^+).

Métodos de Prueba Biológicos

Abreviaturas

PBMC: células mononucleares de sangre periférica

KC: células de Kupffer

FBS: suero fetal bovino

LPS: lipopolisacáridos

Ensayos de activación e inhibición de NLRP3

[001123] Los siguientes ensayos se usaron para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos sobre el inflamasoma NLRP3 usando un estímulo de activación común de inflamasomas– nigericina.

Ejemplo Biológico 1: *Cultivo celular*

[001124] Se aislaron células mononucleares de sangre periférica de humano (PBMC) frescas, que consistían en linfocitos (células T, B y NK), monocitos y células dendríticas, a partir de sangre periférica de donantes sanos. Las células se obtuvieron a través de un programa de donantes aprobado por IRB de iXCells Biotechnologies en el cual todos los donantes fueron estudiados para evaluar infecciones bacterianas y virales. Las células se purificaron a partir de sangre periférica utilizando centrifugación en gradiente de Ficoll.

[001125] Se obtuvieron células de Kupffer de humano (KC), macrófagos hepáticos especializados que residen en el espacio de Disse, mediante aislamiento por gradiente a partir de muestras de hígado recolectadas *post-mortem* por Samsara Sciences. Las células se obtuvieron mediante un programa de donantes aprobado por el IRB por Samsara Sciences y todos los donantes fueron evaluados como negativos para infecciones bacterianas y virales.

Ejemplo Biológico 2: *ensayos de activación del inflamasoma NLRP3*

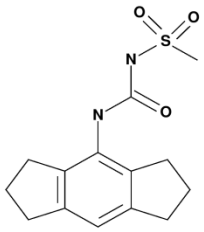
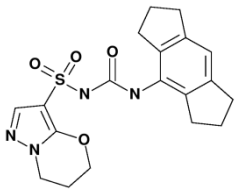
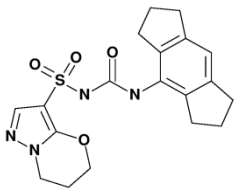
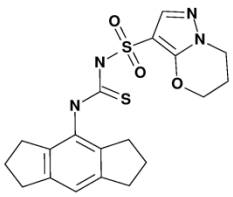
[001126] Se sembraron PBMC frescos o criopreservados en placas de 96 pocillos de fondo en V entre 0,5 y $1x10^5$ células por pocillo y se incubaron durante la noche a 37°C con CO_2 5% en medio RPMI 1640 con suplemento GlutaMAX, D-glucosa 4,5 g/L, suero fetal bovino (FBS) 10%, piruvato de sodio 100 mM, Penicilina/estreptomicina 1%, HEPES 10 mM y 0,05 mM de □-mercaptoetanol. Las células KC aisladas frescas o criopreservadas se sembraron en placas de 96 pocillos de fondo plano a entre 0,6 y $1,5x10^5$ celulas/pocillo y se incubaron durante la noche a 37°C, CO_2 5% en medio RPMI 1640 con suplemento GlutaMAX, FBS, Penicilina/estreptomicina 1% y HEPES 10 mM. Al día siguiente, las células se sensibilizaron con 100 ng/mL de lipopolisacáridos (LPS; Sigma Aldrich) en RPMI 1640 libre de FBS durante 3 h. Después del paso de sensibilización, se eliminó el medio y los PBMCs se preincubaron con concentraciones seriales de los compuestos de ensayo (entre 0,00017 y 10 µM) o vehículo (DMSO) durante 30 min en medio libre de FBS antes del agregado del activador de NLRP3. Las células se estimularon luego con Nigericina 10 µM (Sigma Aldrich; InvivoGen) durante 1,5 h. Las placas se centrifugaron a 1.500 rpm durante 3 minutos para bajar las células y el sobrenadante se transfirió a pacas nuevas para los experimentos posteriores.

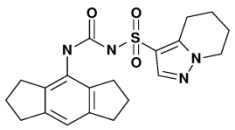
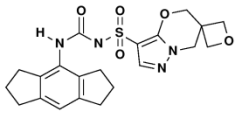
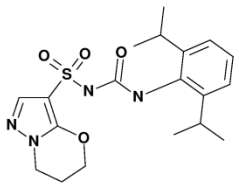
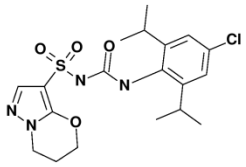
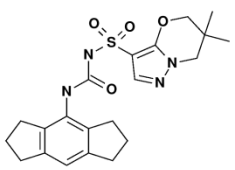
Medida de citoquinas/ evaluación de la actividad del inflamasoma NLRP3

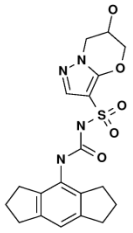
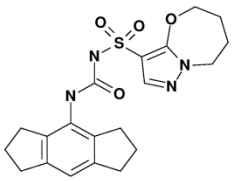
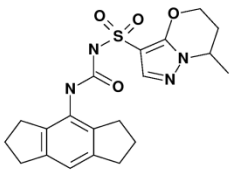
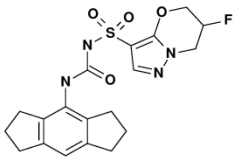
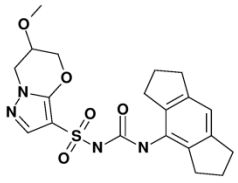
[001127] Para los ensayos de ELISA se sembraron las células en placas de 96 pocillos. Luego del estudio, se extrajeron los sobrenadantes y se midieron los niveles de IL-1□, IL18 y TNFα maduras (Quantikine ELISA, R&D systems) en medio condicionado para células mediante ELISA de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

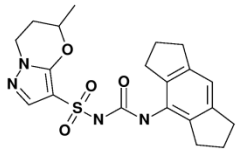
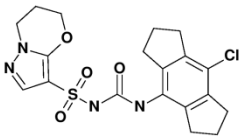
Resultados

[001128] A continuación se muestran resultados de determinados compuestos.

	Compuesto	IC_{50} (μM)	Línea celular	Descripción del ensayo
		C	PBMC	IC_{50} DE IL-1□
		A	PBMC	IC_{50} DE IL-1□
		A	KC	IC_{50} DE IL-1□
		C	PBMC	IC_{50} DE IL-1□

	Compuesto	IC_{50} (μM)	Línea celular	Descripción del ensayo
		B	PBMC	IC_{50} DE IL-1□
		B	PBMC	IC_{50} DE IL-1□
		C	PBMC	IC_{50} DE IL-1□
		B	PBMC	IC_{50} DE IL-1□
		A	PBMC	IC_{50} DE IL-1□

	Compuesto	IC_{50} (μM)	Línea celular	Descripción del ensayo
		A	PBMC	IC_{50} DE IL-1□
		B	PBMC	IC_{50} DE IL-1□
		B	PBMC	IC_{50} DE IL-1□
		B	PBMC	IC_{50} DE IL-1□
		A	PBMC	IC_{50} DE IL-1□

	Compuesto	IC_{50} (μM)	Línea celular	Descripción del ensayo
		A	PBMC	IC_{50} DE IL-1□
		A	PBMC	IC_{50} DE IL-1□
	A <100nM B 100nM - 1μM C 1 - 10μM D >10μM			

Ejemplo Biológico 3: ***Ensayo CTG (CellTitre-Glo)***

[001129] Se mide la viabilidad de las células tratadas con compuesto usando el ensayo CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) que mide el contenido de ATP de las células que es proporcional al número de células vivas en un pocillo. Este es un cribado inverso para establecer que la reducción en los niveles de IL-1β en células estimuladas con LPS y nigericina y tratadas con compuesto no es debida a citotoxicidad, sino debido a la inhibición de la vía del inflamasoma. Los compuestos que inhiben la activación del inflamasoma NRLP3 aumentan en última instancia a la viabilidad de células estimuladas con LPS y nigericina por bloqueo de la piroptosis mediada por NLRP3 que de otra manera llevaría a la lisis celular.

Ejemplo Biológico 4: ***TNF-α***

[001130] Los niveles de TNFα de células estimuladas con LPS y nigericina se mide mediante el ensayo de HTRF (Cisbio, Bedford, MA). Los compuestos selectivos de la vía del inflamasoma no inhiben la producción de TNFα que depende solamente de la estimulación con LPS y procede a través de la vía TLR4/NFkB. La medida de la producción de TNFalfa también es útil como un cribado inverso técnico

para eliminar compuestos que interfieren con los reactivos de HTRF. Por lo tanto los compuestos que inhiben los niveles de IL-1β y TNFα son sometidos a protocolo de intervención para ser no selectivos por el inflamasoma o que interfieren con la lectura de HTRF.

Ensayos adicionales

[001131] Se usaron algunos de los siguientes ensayos.

Ejemplo Biológico 5: ***Estabilidad de microsomas humanos (Eh)***

[001132] Las soluciones madre del artículo de ensayo y del control positivo se prepararon en una concentración de 10 mM usando DMSO como diluyente. Todas las soluciones madre se diluyeron luego a las concentraciones de trabajo a 0,25 mM con acetonitrilo 70%. El cofactor usado en este estudio fue el sistema de regeneración de NADPH, que estaba compuesto por NADP 6,5 mM, G-6-P 16,5 mM, G-6-P D 3 U/mL. El reactivo extinguidor consistió de acetonitrilo que contenía tolbutamida y propanolol (útil como estándar interno). Las mezclas de incubación contenían 0,5 mg/mL de proteínas de microsomas de hígado y 1 µM de artículo de ensayo/control positivo en solución amortiguadora de fosfato de potasio 100 mM.

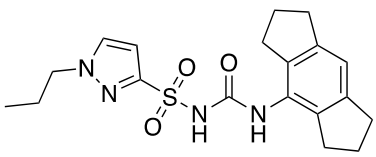
[001133] Las muestras de 0 minutos se prepararon por agregado de una alícuota de 80 µL de cada mezcla de incubación de a 300 µL de reactivo extinguidor para precipitar las proteínas. Las muestras se agitaron con vórtex, y luego se agregó una alícuota de 20 µL del sistema de regeneración de NADPH. La reacción se inició por agregado de 80 µL del sistema de regeneración de NADPH a 320 µL de cada mezcla de incubación. Las condiciones finales de incubación alcanzadas en 400 µL son: 0,5 mg/mL de proteínas de microsomas, 1 µM de artículo de ensayo/control positivo, NADP 1,3 mM, glucosa 6 fosfato 3,3 mM, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa 0,6 U/mL. Las mezclas se incubaron en un baño de agua a 37°C con agitación suave. Se extrajo una alícuota de 100 µL de cada mezcla a los 10, 30, 90 minutos a una placa de 96 pocillos limpia conteniendo 300 µL de reactivo extinguidor para precipitar las proteínas, y se centrifugó (4000 ×g, 10 min). Se transfirieron 80 µL del sobrenadante a placas de ensayo de 96 pocillos con 160 µL de agua ultrapura agregados previamente, y luego se analizó mediante LC-MS/MS. Los valores de la proporción de extracción hepática (Eh) se calcularon a partir de depuración medida *in vitro* asumiendo un flujo de sangre en hígado humano de 20,7 mL/min/kg. Los valores de Eh menores de 0,3 son indicativos de compuestos con estabilidad metabólica favorable.

Ejemplo Biológico 6: ***Lipofilicidad:***

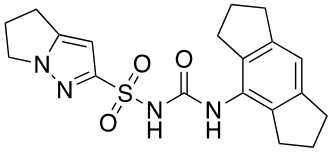
[001134] La lipofilicidad representada por el logD se calculó usando la aplicación LogD de ChemAxon para determinados compuestos, como se muestra en la tabla más adelante.

[001135] En los últimos años se han publicados múltiples trabajos en los que se asocia el éxito clínico de los candidatos farmacológicos a sus propiedades físicas. Por ejemplo, el grado de lipofilicidad puede ser un factor de éxito de los candidatos farmacológicos. En “Lipophilicity in Drug Discovery” (Waring, Expert Opinion on Drug Discovery Volumen 5, 2010 – Número 3 Páginas 235-248, que se incorpora a la presente a modo de referencia), el análisis del autor de abandono indicó que la lipofilicidad óptima para fármacos de molécula pequeña, medida por logD, se enc encuentra entre 1 y 3. El diseño de compuestos por fuera de este rango puede introducir desventajas no deseadas (es decir ADMET, promiscuidad). Se debe tener cuidado cuando se agregan átomos no polares durante el curso de la optimización de prototipos en el descubrimiento de fármacos con el objetivo de identificar moléculas de calidad con capacidad de avanzar de manera exitosa en los ensayos clínicos.

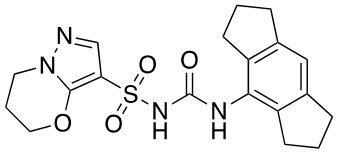
[001136] Por ejemplo, una pirazolo-oxazina descrita en la presente puede ofrecer una posición ventajosa respecto a la lipofilicidad. Por ejemplo, cuando se compara con un análogo con un número similar de átomos no polares, el anillo saturado cíclico evita el aumento de aproximadamente 0,7 unidades log de clogD.



clogD 3.5



clogD 2.8

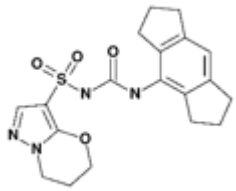
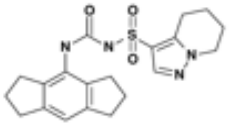
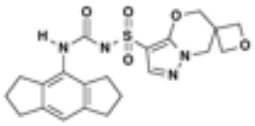
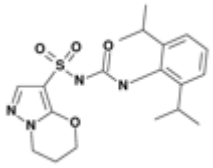
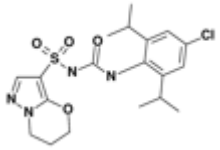
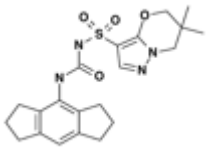


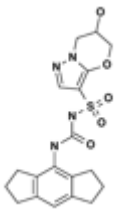
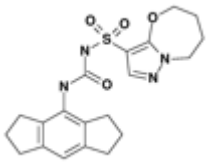
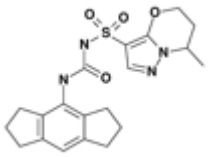
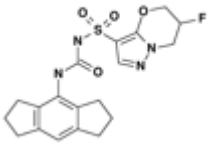
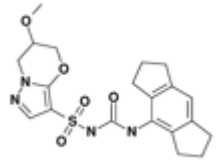
clogD 1.8

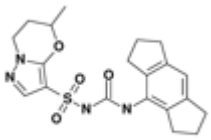
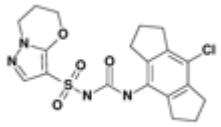
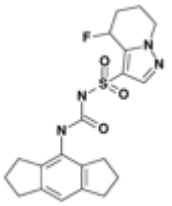
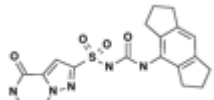
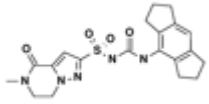
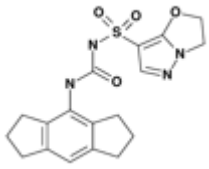
[001137] Además, un anillo oxazina ofrece un esqueleto con un átomo polar también, dando como resultado un clogD de 1,8. Esto puede permitir la elaboración adicional con otros sustituyentes, tales como sustituyentes no polares, sin salirse de un rango ideal descrito en la presente.

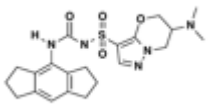
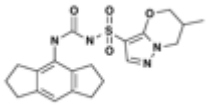
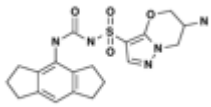
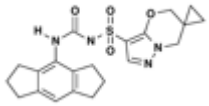
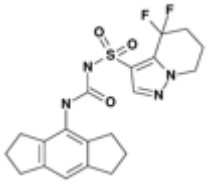
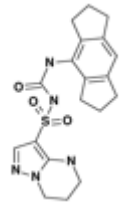
Resultados

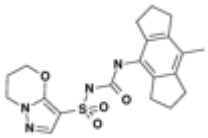
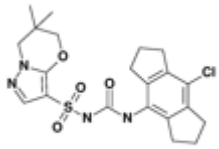
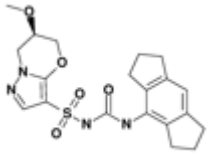
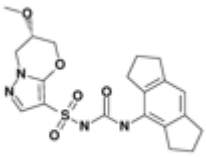
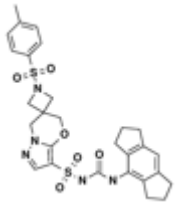
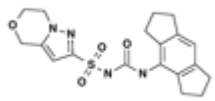
[001138] Los resultados de determinados compuestos se muestran más adelante y en las Figuras 1 y 2. La IC_{50} de IL-1□ de PBMC e IC_{50} de IL-1□ de KC se describen precedentemente. A <100nM, B 100nM - 1μM, C 1 - 10μM, D >10μM

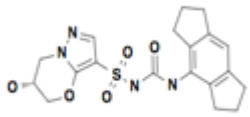
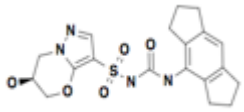
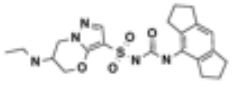
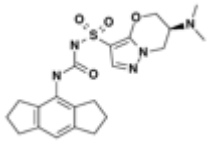
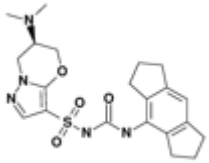
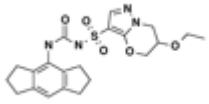
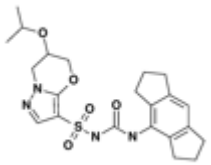
Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	A	A	A	Sin curva	0,3	1,8
	B					2,7
	B					1,4
	C					2,3
	B					2,9
	A	A	A	Sin curva	0,5	2,8

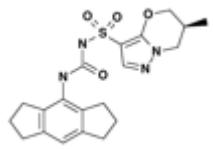
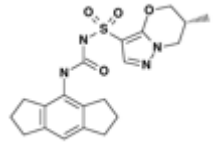
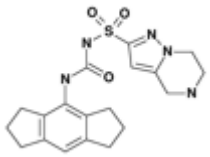
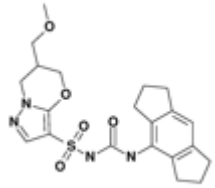
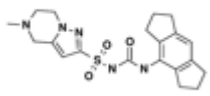
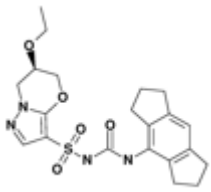
Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	A	A	A	Sin curva	0,1	1,1
	A		A			2,3
	A		A			2,2
	B		A			2,0
	A	A	A	Sin curva		1,8

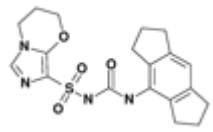
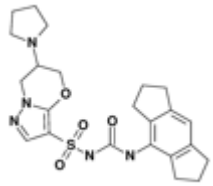
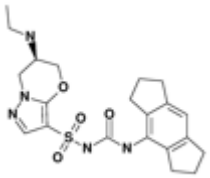
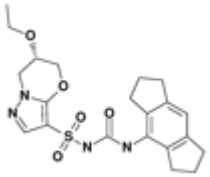
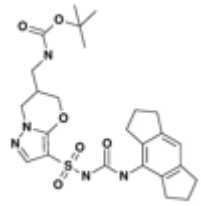
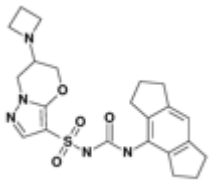
Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	B	A		Sin curva		2,2
	A					2,4
	B		A			2,5
	B					1,4
	C					1,6
	B		A			1,8

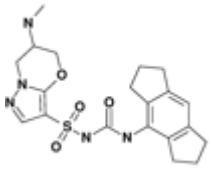
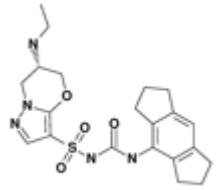
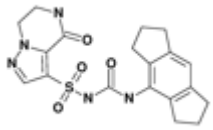
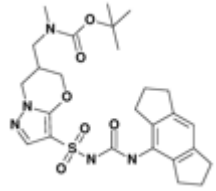
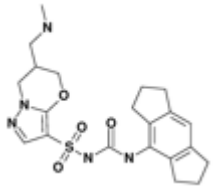
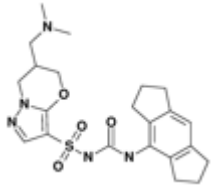
Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	A	A	A		0,2	1,6
	A	A	A		0,4	2,3
	B		A			1,1
	A	A	A		0,6	2,3
	B		D			2,7
	A	A	A		0,2	1,5

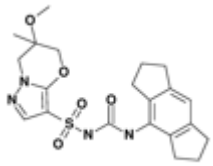
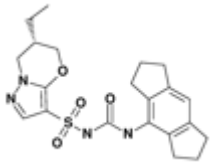
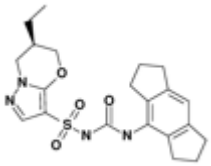
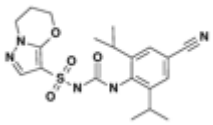
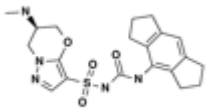
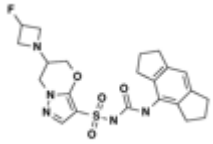
Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	B		B	Sin curva		2,3
	B					3,4
	A	A	A	Sin curva	0,3	1,8
	B	B	B	Sin curva	0,2	1,8
	C		B			2,8
	B		B	Sin curva		2,2

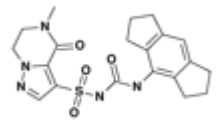
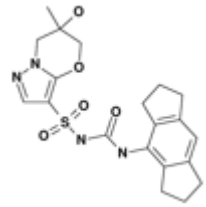
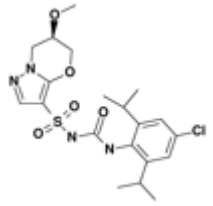
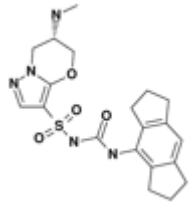
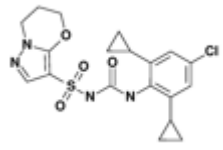
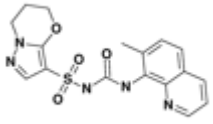
Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	A	A	A	Sin curva	<0,1	1,1
	B		A			1,1
	A		A			1,7
	B		D			1,6
	A	A	A	Sin curva	0,2	1,6
	A		A			2,1
	B		A			2,5

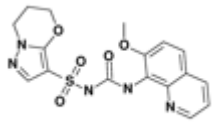
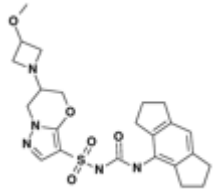
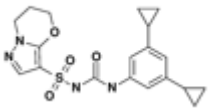
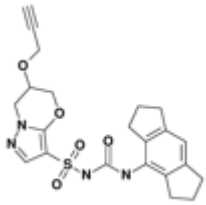
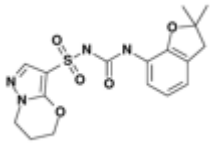
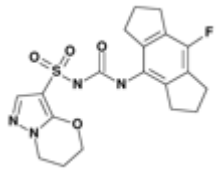
Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	A		A			2,3
	A	A	A	Sin curva		2,3
	B		A			1,8
	B		A			1,8
	C		B			2,3
	A	A	A	Sin curva	0,4	2,1

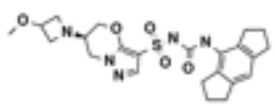
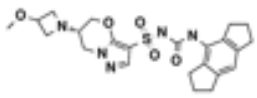
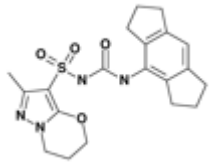
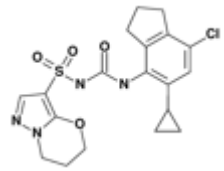
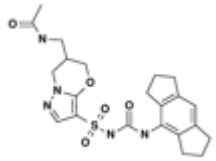
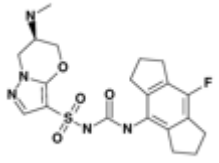
Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	B		B			2,1
	A		A		0,6	2,1
	A		A		0,2	1,7
	B		B			2,1
	A		A			2,5
	A		A			1,7

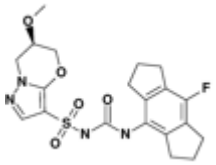
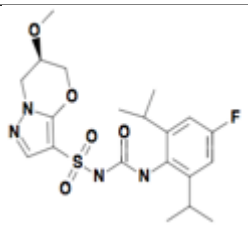
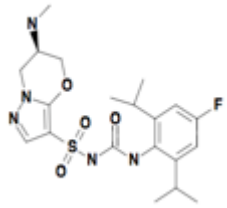
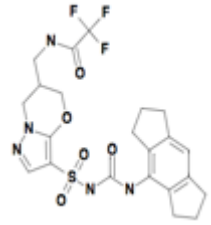
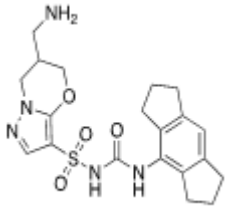
Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	A		A		0,1	1,3
	C		C			1,7
	ND		ND			0,8
	B		B			2,7
	C		C			1,3
	C		C			1,4

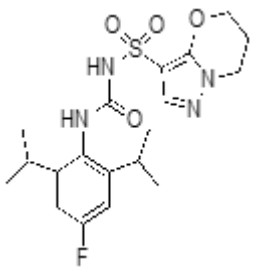
Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	B		B			2,1
	B		B			2,7
	A		A			2,7
	B		A			2,2
	A	A	A	Sin curva	<0,1	1,3
	B		A			1,9

Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	C		C			1,0
	B		A			1,4
	B		B			2,9
	C		B			1,3
	B		B			2,0
	Sin curva		Sin curva			0,5

Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	Sin curva					-0,2
	A		A			1,7
	B		A			1,4
	A		A			2
	D					0,4
	A		A			2,0

Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	A		A			1,7
	B		A			1,7
	B		A			2,0
	B		C			2,2
	A		A			0,8
	A		A		0,2	1,4

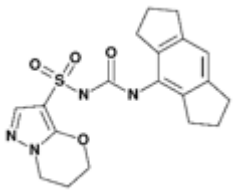
Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	A					1,9
	A		A			2,4
	A					1,9
	A					1,5
	B					1,1

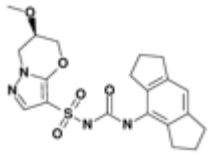
Compuesto	IC_{50} de IL-1β de PBMC	IC_{50} de IL-1β de KC	IC_{50} protectora CTG	IC_{50} de TNFα (PBMC o KC)	Estabilidad de microsomas de humano (E_h)	clogD (pH 7,4)
	B		B			2,4

Ejemplo Biológico 7*: Efectos del Tratamiento sobre la producción de citoquinas después de la inyección de LPS/ATP en ratones C57BL/6*

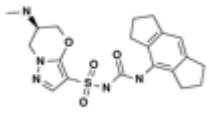
Síntesis:

[001139] El efecto del tratamiento con los Compuestos 1 y 2 sobre la liberación dependiente de NLRP3 de las citoquinas IL-lβ y TNFα se exploró en un modelo de desafío agudo *in vivo* LPS/ATP. Los niveles de IL-lβ en lavado peritoneal de ratones desafiados con LPS más ATP-se redujeron en más de 98%, en relación a los animales tratados con vehículo, luego de dosis orales individuales de Compuesto 1 a 1,5 y 5 mg/kg y del Compuesto 2 a 1 y 2,5 mg/kg, al punto en el tiempo de 3,5 horas. La liberación de IL-lβ se redujo en más de 79% con el Compuesto 1 0,5 mg/kg y más del 57% con el Compuesto 2 0,25 mg/kg después de una dosis oral individual al punto de tiempo de 3,5 horas, en relación a los animales tratados con vehículo. No hubo cambios significativos en los niveles de TNFα en ninguno de los grupos comparados con los animales tratados con vehículo.

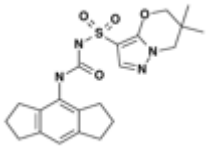
Compuesto 1: 



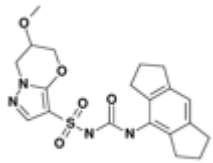
Compuesto 2:



Compuesto 3:



Compuesto 4:



Compuesto 5:

Objetivos del estudio:

[001140] El propósito de este estudio fue determinar los efectos del tratamiento con los Compuestos 1 y 2 sobre la producción de citoquinas después de la inyección de LPS/ATP en ratones C57BL/6 hembra.

Diseño experimental y procedimientos:

[001141] Los parámetros clave del estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1	
Descrición	Producción de citoquinas después de la inyección de LPS/ATP en ratones C57BL/6
Cepa(s) y género(s) de animales	Ratones C57BL/6, hembra
Día 0 Hora 0	Tiempo de la administración de LPS
Duración del estudio	1 día

ANIMALES & GRUPOS	
Número total de animales	56
Fuente de animales	Taconic Biosciences (criadero)
Edad al inicio del estudio (Día 0)	8 a 12 semanas
Número de grupos	7
Tamaño del grupo	8 animales
Día(s) de asignación de grupo	Día-1
TRATAMIENTO	
Inicio de dosificación	Día 0
Final de la dosificación	Día 0
LECTURAS	
Recolección de tejido & análisis	Sangre recolectada, plasma aislado, lavado peritoneal recolectado, análisis de citoquinas en lavado peritoneal

[001142] Los ratones se aclimataron a las instalaciones durante al menos 7 días antes del inicio del estudio.

[001143] En el Día -1 los ratones se pesaron y se asignaron a grupos de acuerdo a la Tabla 2 (véase más adelante) de una manera balanceada para obtener pesos promedio similares en los diferentes grupos al inicio del estudio.

Tabla 2

Grupo	# de ratones	Tratamiento	Tiempo del tratamiento	Puntos en el tiempo del plasma	Dosis (mg/kg)	Ruta	Volumen (mL/kg)	Propósito
1	8	Vehículo	Hora 1			p.o.	5	Control negativo
2	8	Compuesto 1	Hora 1	3,5	0,5*	p.o.	5	Ensayo
3	8	Compuesto 1	Hora 1	3,5	1,5*ホ	p.o.	5	Ensayo

4	8	Compuesto 1	Hora 1	3,5	5,0*	p.o.	5	Ensayo
5	8	Compuesto 2	Hora 1	3,5	0,25	p.o.	5	Ensayo
6	8	Compuesto 2	Hora 1	3,5	1,0	p.o.	5	Ensayo
7	8	Compuesto 2	Hora 1	3,5	2,5	p.o.	5	Ensayo

*corregido según el contenido de sal

[001144] Todos los ratones recibieron una dosis individual de tratamiento o vehículo, a la hora menos 1.

[001145] A la hora 0, todos los ratones recibieron 1 µg de lipopolisacárido, ultra puro (LPS, lnvivoGen, San Diego, CA) en 0,5 ml de PBS, de manera intraperitoneal.

[001146] A la hora 2 (dos horas después de la inyección con LPS), todos los ratones fueron inyectados de manera intraperitoneal con 0,5 ml de sal disódica de ATP 80 mM (Sigma, pH ajustado a 7,2 antes de la inyección).

[001147] A la hora 2,5 (30 minutos después de la inyección de ATP y 3,5 horas después la dosificación con compuesto), se recolectó sangre de todos los ratones por sangrado retroorbital en tubos con K_2EDTA y se preparó plasma y se almacenó a 80ºC. Las muestras se enviaron al cliente o proveedor de clientes dentro de los 7 días de completar el estudio.

[001148] Inmediatamente después de la recolección de la sangre, cada ratón fue sometido a eutanasia, se lavó la cavidad peritoneal con 3 ml de PBS helado conteniendo sal sódica de heparina 25U/ml, mezcla de inhibidores de proteasas (pastillas complete™ ULTRA, Sigma, Roche), y FBS 10%. Se recolectó aproximadamente 1 ml del lavado, se centrifugó para eliminar las células y se almacenó el sobrenadante a -80ºC.

[001149] El vehículo del Compuesto 1 fue PBS y para el Compuesto 2 fue metilcelulosa 0,5%. Los polvos de los compuestos se almacenaron a 4ºC. Todos los compuestos se prepararon frescos. Los compuestos se pesaron y se molieron primero con un mortero y pisón, luego se molieron con una pequeña cantidad de vehículo. El mortero se lavó repetidas veces con vehículo para eliminar todo el material y obtener la concentración correcta. La solución final se mezcló con vórtex para crear una mezcla homogénea.

Análisis de citoquinas:

[001150] Se determinaron las concentraciones de IL-lβ y TNFα de ratón en muestras de lavado peritoneal usando el kit de análisis de Becton Dickinson (Franklin Lakes, NJ) CBA, de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se realizó un análisis individual en cada una de las muestras.

Análisis estadístico:

[001151] Las concentraciones de las citoquinas se comapraron usando la prueba t de Student.

Resultados:

[001152] Los efectos del tratamiento con el Compuesto 1 y con el Compuesto 2 sobre la producción de citoquina IL-lβ se evaluó en el modelo de inyección con LPS/ATP. Se dosificaron ratones C57BL/6 hembra de manera oral con el Compuesto 1 a 0,5, 1,5 y 5 mg/kg o con el Compuesto 2 a 0,25, 1 y 2,5 mg/kg y se determinaron las cantidades relativas de IL-lβ (pg/ml) usando el kit de análisis Becton Dickinson CBA. Los niveles de IL-lβ en el lavado peritoneal de ratones desafiados con LPS más ATP se redujeron en más de 98%, en relación a los animales tratados con vehículo, luego de las dosis orales individuales de Compuesto 1 a 1,5 y 5 mg/kg, y Compuesto 2 a 1 y 2,5 mg/kg, al punto en el tiempo de 3,5 horas (Tablas 3 y 4, Figura 3).

[001153] La liberación de IL-lβ se redujo en más de 79% con el Compuesto 1 0,5 mg/kg y más del 57% con el Compuesto 2 0,25 mg/kg después de una dosis oral individual al punto en el tiempo de 3,5 horas, en relación a los animales tratados con vehículo. No hubo cambios significativos en los niveles de TNFα en ninguno de los grupos comparados con los animlaes tratados con vehículo (Tablas 3 y 4, Figura 4).

[001154] El efecto del tratamiento con el Compuesto 3 sobre la producción de la citoquina IL-lβ se evaluó en el modelo de inyección con LPS/ATP. Los ratones C57BL/6 hembra se dosificaron de manera oral con el Compuesto 3 a 0,25, 1 y 2,5 mg/kg y se determinaron las cantidades relativas de IL-lβ (pg/ml) usando el kit de análisis Becton Dickinson CBA. Los niveles de IL-lβ en lavado peritoneal de ratones desafiados con LPS más ATP se redujeron en más de 96%, en relación a los animales tratados con vehículo, luego de las dosis orales individuales de Compuesto 2 a 1 y 2,5 mg/kg, al punto en el tiempo de 3,5 horas (Tablas 5, Figura 5).

Tabla 3	Compuesto 1 a las 3,5 horas luego de la dosis oral individual				
Dosis (mg/kg)	Media (IL-lβ)	Desviación estándar	N	Prueba de T	% de disminución de IL-lβ respecto a vehículo

	(pg/mL)				
Vehículo	1354,2	569,2	8	-	-
0,5	198,4	50,0	8	0,0001	85,3
1,5	17,1	7,5	7	0,0000	98,7
5	10,2	4,5	8	0,0000	99,3
Dosis (mg/kg)	Media (TNFα) (pg/mL)	Desviación estándar	n	Prueba de T	% de disminución de TNFα respecto a vehículo
Vehículo	342,0	122,8	8	-	.
0,5	409,0	140,0	8	0,3260	-19,6
1,5	339,9	84,4	7	0,9707	0,6
5	449,4	74,3	8	0,0526	-31,4

Tabla 4	Compuesto 2 a 3,5 horas luego de la dosis oral individual				
Dosis (mg/kg)	Media (pg/mL)	Desviación estándar	n	Prueba de T	% de disminución de IL-Iβ respecto a vehículo
Vehículo	1354,2	569,2	8	-	-
0,25	392,7	110,5	8	0,0003	71,0
1	12,9	4,4	8	0,0000	99,0
2,5	10,7	4,8	8	0,0000	99,2
Dosis (mg/kg)	Media (TNFα) (pg/mL)	Desviación estándar	n	Prueba de T	% de disminución de TNFα respecto a vehículo
Vehículo	342,0	122,8	8		
0,25	384,7	93,4	8	0,4459	-12,5

1	394,9	116,2	8	0,3904	-15,5
2,5	416,6	126,9	8	0,2516	-21,8

Tabla 5	Compuesto 3 a 3,5 horas luego de la dosis oral individual				
Dosis (mg/kg)	Media (pg/mL)	Desviación estándar	n	Prueba de T	% de disminución de IL-lβ respecto a vehículo
Vehículo	1664,7	432,4	8	-	-
0,25	781,8	384,7	8	0,0007	53,0
1	57,7	24,8	8	0,0000	96,5
2,5	14,6	7,1	8	0,0000	99,1

Conclusiones:

[001155] El efecto del tratamiento con el Compuesto 1 y Compuesto 2 sobre la liberación dependiente de NLRP3 de la citoquina IL-lβ se exploró en un modelo de desafío agudo *in vivo* con LPS/ATP. Los niveles de IL-lβ en lavado peritoneal de ratones desafiados con LPS más ATP se redujeron en más de 98%, en relación a los animales tratados con vehículo, luego de las dosis orales individuales de Compuesto 1 a 1,5 y 5 mg/kg, y Compuesto 2 a 1 y 2,5 mg/kg, al punto en el tiempo de 3,5 horas. La liberación de IL-lβ se redujo en más de 79% con el Compuesto 1 0,5 mg/kg y más del 57% con el Compuesto 2 0,25 mg/kg después de la dosis oral individual al punto en el tiempo de 3,5 horas, en relación a los animales tratados con vehículo. No hubo cambios significativos en los niveles de TNFα en ninguno de los grupos en comparación a los animales tratados con vehículo.

Ejemplo Biológico 8: ***Inhibición de la activación de Caspasa1***

Materiales y Métodos

Cultivo celular

[001156] Se recolectaron células de médula ósea de huesos de ratones obtenidos frescos de 16 ratones Black 6, de 4 huesos cada uno (2x tibias y 2x fémures). Los huesos se enviaron frescos en medio BMDM completo: medio RPMI 1640, Suplemento GlutaMAX™, aminoácidos no esenciales 1%,

Penicilina/estreptomicina 1%, HEPES 10 mM, □-ME 0,05 mM, GM-CSF 20 ng/ml y FBS 10%. Los extremos superiores e inferiores se cortaron con tijeras y se había utilizado una aguja 25G para extraer por lavado de manera cuidadosa las células con medio BMDM completo de cada hueso. Las células se pasaron a través de un filtro de células de 100 μm antes de centrifugarlas a 250g. Las células $CD14^+$ se aislaron mediante selección magnética negativa usando el kit de aislamiento de monocitos de ratón EasySep (StemCell Technologies) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se procesaron aproximadamente 2 ml de células a través de 3 procedimientos de purificación independientes. El número total de células fue aproximadamente 12,7 millones. Las células $CD14^+$ se sembraron a 25.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos. Se intercambió el medio BMDM completo cada 3 días. Los experimentos se realizaron a los 9 días posteriores al sembrado.

Activación del inflamasoma

[001157] Los macrófagos derivados de médula ósea (BMDM) se preincubaron con DMSO o con los compuestos a las concentraciones indicadas durante 30 min antes de ser estimulados con LPS a 100 ng/ml. Las células se incubaron a 37°C, ambiente de CO_2 5% durante 3 horas. Las células se estimularon también con nigericina 10 μM y se incubaron a 37°C, CO_2 5% durante 90 minutos. Al final del periodo de incubación se recolectaron los sobrenadantes y se estudiaron las citoquinas. Las células se recolectaron para análisis por transferencia Western o se evaluó la viabilidad usando CellTiter-Glo (Promega).

Transferencias Western

[001158] Se prepararon muestras de células de las placas de 96 pocillos por lisado de las células *in situ* con 50 μl de solución amortiguadora para muestras 4x NuPAGE LDS (Fisher) + □-mercaptoetanol 5%. Las placas se colocaron en un agitador de placas a 700 rpm durante una hora y luego se sonicaron durante 10 minutos. Los lisados celulares se transfirieron a una placa de PCR y se calentaron a 95°C, durante 5 min. Las muestras se corrieron en geles NuPAGE Bis-Tris (Fisher) y se transfirieron a membranas de PVDF usando el sistema iBlot 2 (Fisher). Las membranas de PVDF se bloquearon en solución amortiguadora de lavado Azure Blot (Azure Biosystems) + leche descremada en polvo al 5% durante al menos 5 min. Las membranas se enfrentaron con los siguientes anticuerpos primarios: pro-caspasa-1 + p10 + p12 [EPR16883] (Abcam), β-actina (Sigma), NLRP3 [Cryo-2] (Adipogen). Todas las incubaciones con anticuerpo se realizaron en solución amortiguadora de lavado Azure Blot + leche descremada en polvo al 5%. Los anticuerpos secundarios se adquirieron de Azure Biosystems. Las membranas se lavaron durante al menos 3x5 minutos después de cada incubación con anticuerpo con solución amortiguadora de

lavado Azure Blot. Se obtuvieron imágenes de las membranas con un adquisidor de imágenes Azure c300 (Azure Biosystems)

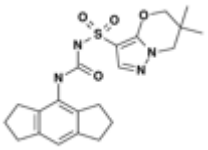
Resultados

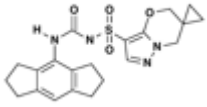
Transferencias Western

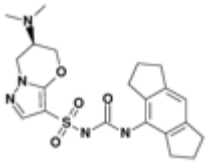
[001159] La estimulación de los BMDM con LPS seguido por nigericina produce la activación del inflamasoma NLRP3 que a su vez inicia la activación de pro-caspasa-1. Durante la escisión autocatalítica, la pro-caspasa p45 es escindida en un fragmento p10 y p20. La intensidad reducida de la banda p45 band y la aparición de la banda p10 en las transferencias Western anexas indica la activación exitosa de pro-caspasa-1 con el estímulo con LPS y nigericina. En presencia de 10 μM de los Compuestos 1, 4, y 2, la activación de pro-caspasa-1 es bloqueada tal como lo indican las bandas intactas de p45 y la ausencia de las bandas de p10 (Figura 6).

Ejemplo Biológico 9: *Farmacocinética en ratones*

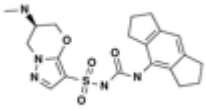
[001160] Las soluciones de dosificación intravenosa se administraron a 1 mg/kg y se realizaron por disolución del artículo de ensayo en las formulaciones que se muestran más adelante. Las suspensiones o soluciones de dosificación oral se administraron a 10 mg/kg y se hicieron por disolución del artículo de ensayo en las formulaciones que es muestran más adelante. Las muestras de sangre se recolectaron en tubos conteniendo K_2EDTA o heparina de sodio y se mantuvieron frías en un bloque de hielo o hielo inmediatamente luego de la recolección y durante el procesamiento. Después de la centrifugación, las muestras de plasma resultantes se almacenaron en un freezer a -80°C hasta que se analizaron las muestras. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron luego de la medida de las concentraciones de compuesto en plasma usando métodos bioanalíticos estándares a puntos en el tiempo entre 0 y 24 horas.

Compuesto A: 

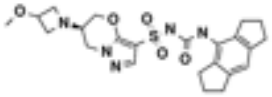
Compuesto B: 



Compuesto C:



Compuesto D:



Compuesto E:

Compuesto	**Especie Género**	**Ruta**	**Formulación**	**Dosis (mg/kg)**	**AUC 0-24hr (hr*ng/mL)**	**Cmáx (ng/mL)**	**$T_{1/2}$ (hr)**	**Cl (L/hr/kg)**	**Vz (L/kg)**	**Biodisponibilidad (%F)**
A	Ratones CD-1 macho	IV	5%DMSO+10%Solutol HS 15+85%HP-beta-CD	1	29234	9197	2,8	0,04	0,137	
A	Ratones CD-1 macho	PO	0,5% MC	10	186219	22684	3,4			64
B	Ratones CD-1 macho	IV	5%DMSO+10%Solutol HS 15+85%HP-beta-CD	1	20174	11727	1,9	0,05	0,13	
B	Ratones CD-1 macho	PO	0,5% MC	10	255966	62977	1,9			100

Compuesto	**Especie Género**	**Ruta**	**Formulación**	**Dosis (mg/kg)**	**AUC 0-24hr (hr*ng/mL)**	**Cmáx (ng/mL)**	**$T_{1/2}$ (hr)**	**Cl (L/hr/kg)**	**Vz (L/kg)**	**Biodisponibilidad (%F)**
C	Ratones CD-1 macho	IV	5%DMSO+10%Solutol HS 15+85%HP-beta-CD	1	2991	5292	1,3	0,34	0,64	
C	Ratones CD-1 macho	PO	0,5% MC	10	9954	7528	1,0			33
D	Ratones CD-1 hembra	IV	10% Propilenglicol; 5% Transcutol; 85% de Na_2HPO_4 50 mM a pH 7,4	1	3400	3313	1,6	0,30	0,69	
D	Ratones CD-1 hembra	PO	0,5%MC; 0,25%Tween 80 en Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 50 mM a pH 8	10	23465	13700	1,7			69
E	Ratones CD-1 hembra	IV	5% Propilenglicol; 5% Transcutol; 90% de Na_2HPO_4 50 mM a pH 7,4	1	1570	2830	1,6	0,64	1,47	
E	Ratones CD-1 hembra	PO	0,5%MC; 0,25%Tween 80 en Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 50 mM a pH 7,4	10	8267	8620	1,9			53

EQUIVALENTES

[001161]Si bien la presente invención se ha descrito junto con las formas de realización específicas mencionadas precedentemente, numerosas alternativas, modificaciones, y otras variaciones de las mismas resultarán evidentes para aquellos especialistas en el arte. Es intención de la presente que todas dichas

alternativas, modificaciones y variaciones se consideren dentro del espíritu y alcance de la presente invención.