

COMPUESTOS PARA LA INHIBICIÓN DE NLRP3 Y USOS DE ESTOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 [0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/171 932, presentada el 7 de abril de 2021, y la solicitud estadounidense n.º 17/528 928, presentada el 17 de noviembre de 2021, cuyo contenido en ambos casos se incorpora en su totalidad al presente documento mediante referencia.

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

10 [0002] La presente descripción está dirigida a inhibidores de proteínas que contienen el dominio de pirina de la familia NLR 3 (NLRP3). Los inhibidores descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la modulación de las proteínas NLRP3. En particular, la invención hace referencia a compuestos y composiciones farmacéuticas que inhiben NLRP3, métodos para el
15 tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con NLRP3 mediante el uso de dichos compuestos y composiciones farmacéuticas, y métodos para sintetizar dichos compuestos y composiciones.

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

20 [0003] Las respuestas inmunitarias innatas están mediadas por diferentes tipos de receptores denominados «receptores de reconocimiento de patrones» (PRR, por su sigla en inglés). Los PRR reconocen la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por su sigla en inglés) y patrones moleculares asociados a daños (DAMP, por su sigla en inglés). Una vez conectados, estos receptores desencadenan la
25 activación de vías inflamatorias posteriores que ayudarán a resolver la lesión. Sin embargo, en muchos casos, esta activación puede ser descontrolada y conducir a la enfermedad.

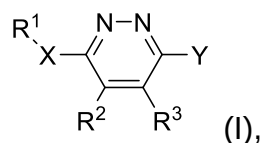
[0004] Los inflamasomas representan una clase de PRR que son componentes cruciales de la respuesta inmunitaria innata. La activación de los inflamasomas desencadena una
30 cascada de eventos que libera IL-1 β , IL-18 y promueve una forma inflamatoria de muerte celular denominada piroptosis inducida por la activación de Gasdermina. La piroptosis es

una forma única de muerte celular inflamatoria que conduce a la liberación no solo de citocinas, sino también de otros componentes intracelulares que promueven una respuesta inmunitaria más amplia tanto del sistema inmunitario innato como del adquirido. Por lo tanto, la activación de inflamasomas es un regulador importante de la cascada inflamatoria.

[0005] NLRP3 es el inflamasoma más caracterizado y se ha demostrado que es crítico en la inmunidad innata y las respuestas inflamatorias. Mientras que varios otros complejos de NLR, tales como NLRC4, se activan en circunstancias muy específicas, NLRP3 puede activarse por numerosos estímulos y debe verse como un sensor del desequilibrio homeostático intracelular. Por lo tanto, su funcionamiento preciso es esencial. Además de cumplir una función en la defensa inmunitaria del hospedador, la desregulación de NLRP3 se ha relacionado con la patogenia de muchos trastornos inflamatorios. Estos incluyen enfermedades genéticas tales como los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS, por su sigla en inglés), que son causados por mutaciones de ganancia de función en el gen NLRP3, así como muchas enfermedades sistémicas y neurológicas prevalentes. Es importante destacar que se ha demostrado preclínicamente que la hiperactivación de NLRP3 cumple una función crucial en una plétora de enfermedades inflamatorias y degenerativas que incluyen NASH, aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, diabetes, gota y muchas otras enfermedades autoinflamatorias. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha en el campo en cuanto al desarrollo de moléculas pequeñas para modular la actividad de NLRP3 para tratar diversas enfermedades y trastornos.

COMPENDIO DE LA DESCRIPCIÓN

[0006] En un primer aspecto, en la presente descripción se proporciona, entre otras cosas, un compuesto con la Fórmula (I):



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero

farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es N(R^a), O, S o C(R^b)(R^c);

R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

5 R^a se cicla con R¹ para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R^c es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o

R^b y R^c, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈;

10 Y es cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C₆-C₁₀, heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, -R⁴OR⁵,
15 -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n- (cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros), -(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5 a 9 miembros), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) o -R⁴P(O)(R⁵)₂ donde
20 el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo más, CN, alquilo C₁-C₆, -R⁴OR⁵, -NR⁵R⁶, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C₆-C₁₀
25 opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo
30 C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆;

R^3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 9 miembros, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$, donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6 , halos o haloalquilos C_1-C_6 ; o

R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a} ;

R^{2a} es hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 , halo o haloalquilo C_1-C_6 ;

R^4 es un enlace, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

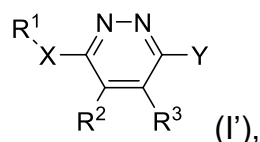
R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 1 o 2;

con la condición de que R^1 no sea alquilo C_2 o C_4 sustituido con morfolinilo.

[0007] Otro aspecto de la descripción está relacionado con un compuesto con la Fórmula I':



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es N(R^a), O, S o C(R^b)(R^c);

R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈,

5 heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R^a se cicla con R¹ para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R^c es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o

10 R^b y R^c, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈;

Y es cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C₆-C₁₀, heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅;

15 R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n- (cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros) o -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5 a 9 miembros), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) o -R⁴P(O)(R⁵)₂, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo más, CN, alquilo C₁-C₆, -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, un 20 heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o 30 heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a};

R^{2a} es hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, halo o haloalquilo C₁-C₆;

R^4 es un enlace, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D;

5 R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

10 R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

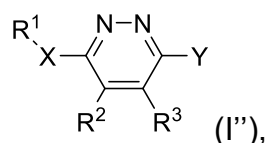
R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 1 o 2;

15 con la condición de que R^1 no sea alquilo C_2 o C_4 sustituido con morfolinilo.

[0008] Otro aspecto de la descripción está relacionado con un compuesto con la Fórmula I'':



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero
20 farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es $N(R^a)$, O, S o $C(R^b)(R^c)$;

R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R^a se cicla con R^1 para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

25 R^b es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^c es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o

R^b y R^c , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_8 ;

Y es cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o

heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C₆-C₁₀, heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, -R⁴OR⁵,
 5 -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, CH₂)_n- (cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros) o -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5 a 9 miembros), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -
 10 R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) o -R⁴P(O)(R⁵)₂, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo más, CN, alquilo C₁-C₆, -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C₆-C₁₀
 15 opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -
 20 R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆;

R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -
 25 R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆;

R⁴ es un enlace, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde R⁴ solamente puede ser un enlace con -R⁴OR⁵;

30 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde

el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 ,
5 heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

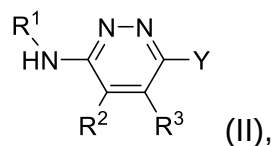
R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

10 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 1 o 2;

con la condición de que R^1 no sea alquilo C_2 o C_4 sustituido con morfolinilo.

[0009] Otro aspecto de la descripción está relacionado con compuestos con la Fórmula II:



15 o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Y es cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido
20 con uno o más alquilos C_1-C_6 , haloalquilos C_1-C_6 , cicloalquilos C_3-C_8 , heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C_6-C_{10} , heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^5)(R^6)$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$;

R^1 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -
25 (cicloalquilo C_3-C_{10}), $-(CH_2)_n$ -(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ -(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros) o $-(CH_2)_n$ -(heteroarilo de 5 a 9 miembros), $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$ o $-R^4P(O)(R^5)_2$ donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está

opcionalmente sustituido con un halo más, CN, alquilo C₁-C₆, -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,
 5 cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆;

10 R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más
 15 alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆; o

R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a};

20 R^{2a} es hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, halo o haloalquilo C₁-C₆;

R⁴ es un enlace, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D;

25 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈,
 30 heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R⁷ y R⁸, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo

de 3 a 8 miembros;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 1 o 2;

con la condición de que R^1 no sea alquilo C_2 o C_4 sustituido con morfolinilo.

5 [0010] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporcionan compuestos que pueden obtenerse mediante un método para preparar un compuesto tal como se describe en el presente documento (p. ej., un método que comprende uno o más pasos descritos en los Esquemas 1, 2 y 3).

[0011] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporcionan composiciones
10 farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0012] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un producto
intermedio tal como se describe en el presente documento, que es adecuado para el uso
15 en un método para preparar un compuesto tal como se describe en el presente documento (p. ej., el producto intermedio se selecciona de entre los productos intermedios descritos en los Ejemplos 1 y 2).

[0013] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un método de
tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno descrito en el presente
20 documento en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0014] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un método para
25 el tratamiento de una enfermedad o un trastorno descrito en el presente documento en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0015] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un compuesto de
30 la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno que se describe en el

presente documento.

[0016] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento.

- 5 [0017] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento.

- 10 [0018] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento.

- 15 [0019] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o un trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad del injerto contra el hospedador, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que porta una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

[0020] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno del sistema nervioso central es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple.

- 25 [0021] En algunas modalidades, la enfermedad renal es una enfermedad renal aguda, una enfermedad renal crónica o una enfermedad renal rara.

[0022] En algunas modalidades, la enfermedad de la piel es psoriasis, hidradenitis supurativa (HS) o dermatitis atópica.

- 30 [0023] En algunas modalidades, la enfermedad reumática es dermatomiositis, enfermedad de Still o artritis idiopática juvenil.

[0024] En algunas modalidades, la enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que

se ha determinado que tiene una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3 es el síndrome autoinflamatorio asociado con la criopirina.

[0025] En algunas modalidades, el síndrome autoinflamatorio asociado con la criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, el síndrome de Muckle-Wells o la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.

[0026] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un método para preparar un compuesto de la presente descripción.

[0027] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un método para preparar un compuesto, que comprende uno o más pasos descritos en el presente documento.

[0028] A menos que se definan de otro modo, todas las expresiones técnicas y científicas utilizadas en el presente documento tienen el mismo significado que entiende normalmente la persona experta en la técnica a la que pertenece la presente descripción. En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Si bien pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento para llevar a la práctica o evaluar la presente descripción, a continuación, se describirán métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan mediante referencia.

Las referencias citadas en el presente documento no se admiten como técnica previa con respecto a la invención reivindicada. En caso de conflicto, regirá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no se pretende que sean taxativos. En el caso de conflicto entre las estructuras químicas y los nombres de los compuestos descritos en el presente documento, prevalecerán las estructuras químicas.

[0029] Otras características y ventajas de la descripción serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0030] La presente descripción esta relacionada con derivados de piridazina y ftalazina, sales, solvatos, clatratos, hidratos, estereoisómeros individuales, mezclas de

estereoisómeros o mezclas racémicas de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de estos, que pueden inhibir la actividad de NLRP3 y, por consiguiente, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o de un animal. La presente descripción también está relacionada con procesos para la preparación de estos

5 compuestos, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en el tratamiento de trastornos en los que hay participación de NLRP3, tales como inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o un trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad

10 hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad del injerto contra el hospedador, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que porta una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

Definiciones

[0031] A menos que se indique de otro modo, los términos que siguen, utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, tienen los significados que se indicarán a continuación:

20 [0032] Tal como se usa en el presente documento, se pretende que «alquilo», «alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆» o «alquilo C₁-C₆» incluya grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta (lineales) C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos hidrocarburos alifáticos saturados ramificados C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, se pretende que alquilo C₁-C₆ incluya grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquilo incluyen restos

25 que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, de modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo o n-hexilo. En algunas modalidades, un alquilo de cadena recta o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono (p. ej., C₁-C₆ para cadena recta, C₃-C₆ para cadena ramificada) y, en otra modalidad, un alquilo de cadena recta o ramificada tiene cuatro o menos átomos de

30 carbono.

[0033] Tal como se usa en el presente documento, la expresión «alquinilo opcionalmente

sustituido» hace referencia a alquino no sustituido o alquilo que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo. Esos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (lo cual incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (lo cual incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinoilo, sulfonato, sulfamilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

[0034] Tal como se usa en el presente documento, el término «alqueno» incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución de los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble. Por ejemplo, el término «alqueno» incluye grupos alqueno de cadena recta (p. ej., etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo) y grupos alqueno ramificados. En determinadas modalidades, un grupo alqueno de cadena recta o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (p. ej., C₂-C₆ para cadena recta, C₃-C₆ para cadena ramificada). La expresión «C₂-C₆» incluye grupos alqueno que contienen de dos a seis átomos de carbono. La expresión «C₃-C₆» incluye grupos alqueno que contienen de tres a seis átomos de carbono.

[0035] Tal como se usa en el presente documento, el término «alqueno opcionalmente sustituido» hace referencia a alqueno no sustituido o alqueno que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye

alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinoilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

- 5 [0036] Tal como se usa en el presente documento, el término «alquinilo» incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace triple. Por ejemplo, «alquinilo» incluye grupos alquinilo de cadena recta (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo) y grupos alquinilo ramificados. En
- 10 determinadas modalidades, un grupo alquinilo de cadena recta o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (p. ej., C₂-C₆ para cadena recta, C₃-C₆ para cadena ramificada). La expresión «C₂-C₆» incluye grupos alquinilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. La expresión «C₃-C₆» incluye grupos alquinilo que contienen de tres a seis átomos de carbono. Tal como se usa en el presente documento,
- 15 se pretende que «enlazador de alquenileno C₂-C₆» o «enlazador de alquinileno C₂-C₆» incluya grupos hidrocarburo alifáticos divalentes con cadena (lineal o ramificada) C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, se pretende que el enlazador alquenileno C₂-C₆ incluya grupos enlazadores alquenileno C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆.

- [0037] Tal como se usa en el presente documento, el término «alquinilo opcionalmente
- 20 sustituido» hace referencia a alquinilo no sustituido o alquinilo que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburo. Esos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo,
- 25 alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (lo cual incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (lo cual incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinoilo, sulfonato, sulfamoilo,
- 30 sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

[0038] Otros restos opcionalmente sustituidos (tales como cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos) incluyen tanto los restos no sustituidos como los restos que tienen uno o más de los sustituyentes designados. Por ejemplo, heterocicloalquilo sustituido incluye aquellos sustituidos con uno o más grupos alquilo, tales como 2,2,6,6-tetrametil-piperidinilo y 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

[0039] Tal como se usa en el presente documento, el término «ciano» hace referencia a un radical de nitrilo (p. ej., -CN).

[0040] Tal como se usa en el presente documento, el término «cicloalquilo» hace referencia a un sistema monocíclico o policíclico de hidrocarburos saturados o parcialmente insaturados (p. ej., anillos fusionados, puenteados o espiro) con entre 3 y 30 átomos de carbono (p. ej., C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ o C₃-C₈). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y adamantilo. En el caso del cicloalquilo policíclico, solo uno de los anillos del cicloalquilo debe ser no aromático.

[0041] Tal como se usa en la presente, el término «heterocicloalquilo» hace referencia a un sistema anular saturado o parcialmente insaturado de carácter monocíclico de 3-8 miembros o de carácter bicíclico de 7-12 miembros (anillos fusionados, puenteados o espiro) o de carácter tricíclico de 11-14 miembros (anillos fusionados, puenteados o espiro) con uno o más heteroátomos (tales como O, N, S, P o Se), p. ej., 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos o, p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, o 6 heteroátomos, seleccionados de manera independiente dentro del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, a menos que se especifique de otro modo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, tetrahidrofuranilo, isoindolinilo, indolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, piranilo, morfolinilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decanilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decanilo, 1-oxaespiro[4.5]decanilo, 1-

azaespiro[4.5]decanilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazolilo, 3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[4,3-d]pirimidinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-metil-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-metil-2-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-azaespiro[4.5]decanilo, 2-metil-2-azaespiro[4.5]decanilo, 2-oxa-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-azaespiro[3.4]octan-6-ilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofenilo, y similares. En el caso de heterocicloalquilo multicíclico, solo uno de los anillos en el heterocicloalquilo debe ser no aromático (p. ej., 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazolilo).

[0042] Tal como se usa en el presente documento, el término «heterocicloalquilo opcionalmente sustituido» hace referencia a heterocicloalquilo no sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos o heteroátomos. Esos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (lo cual incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (lo cual incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

[0043] A menos que se defina específicamente de otro modo, el término «arilo» hace referencia a grupos hidrocarburos 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 solo punto (p. ej., bifenilo) o fusionarse (p. ej., naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, p. ej., de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los ejemplos de sustituyentes

incluyen, de modo no taxativo, -H, -halógeno, -O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquenilo -O-(C₂-C₆), alquinilo -O-(C₂-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆), -C(O)alquilo (C₁-C₆), -OC(O)Oalquilo (C₁-C₆), -NH₂, NH(alquilo (C₁-C₆)), N(alquilo (C₁-C₆))₂, -S(O)₂-alquilo (C₁-C₆), -S(O)NHalquilo (C₁-C₆) y -S(O)N(alquilo (C₁-C₆))₂. Los propios sustituyentes también pueden estar opcionalmente sustituidos. Además, cuando contienen dos o más anillos fusionados, los grupos arilo definidos en el presente documento pueden tener un anillo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo aromático completamente insaturado. Los ejemplos de sistemas anulares de estos grupos arilo incluyen, de modo no taxativo, fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, fenalenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo, tetrahidrobenzoanulenilo, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulenilo, y similares.

[0044] A menos que se defina específicamente de otro modo, «heteroarilo» significa un radical aromático monovalente monocíclico o policíclico de 5 a 24 átomos anulares, que contiene uno o más heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O, S, P, Se o B, donde los átomos anulares restantes son C. Heteroarilo, tal como se define en el presente documento, también significa un grupo heteroaromático bicíclico, donde el heteroátomo se selecciona de entre N, O, S, P, Se o B. Heteroarilo, tal como se define en el presente documento, también significa un grupo heteroaromático tricíclico que contiene uno o más heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O, S, P, Se o B.

El radical aromático está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolinilo, benzopiranilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazol, indazol, bencimidazolilo, 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, 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, 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-1λ²-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, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo,

5 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,

10 3H-indolilo, y derivados de estos. Además, cuando contienen dos o más anillos fusionados, los grupos heteroarilo definidos en el presente documento pueden tener uno o más anillos saturados o parcialmente insaturados fusionados con un anillo aromático completamente insaturado, p. ej., un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O, S, P, Se o B, o un anillo

15 heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, donde el anillo saturado o parcialmente insaturado incluye de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre N, O, S, P, Se o B, y está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En sistemas anulares heteroarilo que contienen más de dos anillos fusionados, un anillo saturado o parcialmente insaturado puede estar fusionado además

20 con un anillo saturado o parcialmente insaturado descrito en el presente documento. Los ejemplos de sistemas anulares de estos grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H--isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranonilo, indolinilo, oxindolilo, indolilo, 1,6-dihidro-7H-

25 pirazolo[3,4-c]piridin-7-onilo, 7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolizinilo, 8H-pirido[3,2-b]pirrolizinilo, 1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[b]pirazolo[4,3-e]piridinilo, 7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolizina, pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-onli, 3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-onilo o benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-olilo.

[0045] El anillo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede sustituirse en una

30 o más posiciones anulares (p. ej., el carbono formador de anillo o heteroátomo tal como N) con esos sustituyentes, tal como se describió anteriormente, por ejemplo, alquilo,

alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (lo cual incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (lo cual incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo y heteroarilo también pueden fusionarse o puentearse con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos para formar un sistema multicíclico (p. ej., tetralina, metilendioxifenilo tal como benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo).

[0046] Tal como se usa en el presente documento, el término «sustituido» significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo designado se reemplazan con una selección de los grupos indicados, siempre y cuando no se supere la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución produzca un compuesto estable. Cuando un sustituyente es oxo o ceto (es decir, =O), se reemplazan 2 átomos de hidrógeno en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. Los enlaces dobles anulares, tal como se usan en el presente documento, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (p. ej., C=C, C=N o N=N). Se pretende que «compuesto estable» y «estructura estable» indiquen un compuesto lo suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de un MR y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

[0047] Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente atraviesa un enlace que conecta dos átomos en un anillo, ese sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo por el cual dicho sustituyente se enlaza al resto del compuesto de cierta fórmula, entonces dicho sustituyente puede enlazarse a través de cualquier átomo en dicha fórmula. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles, pero solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

[0048] Cuando cualquier variable (por ejemplo, R) aparece más de una vez en cualquier

constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 restos R, el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos restos R, y R, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de la definición de R. Asimismo, se pueden permitir combinaciones sustituyentes y/o variables, pero solo si esas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

[0049] Tal como se usa en el presente documento, el término «hidroxi» o «hidroxilo» incluye grupos con -OH u -O-.

10 [0050] Tal como se usa en el presente documento, el término «halo» o «halógeno» hace referencia a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0051] El término «haloalquilo» o «haloalcoxi» hace referencia a un resto alquilo o alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

15 [0052] Tal como se usa en el presente documento, la expresión «alquinilo opcionalmente sustituido» hace referencia a haloalquilo no sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo. Esos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, 20 alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (lo cual incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (lo cual incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinoilo, sulfonato, sulfamoilo, 25 sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

[0053] Tal como se usa en el presente documento, el término «alcoxi» o «alcoxilo» incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y no sustituidos enlazados de manera covalente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi o radicales 30 alcoxilo incluyen, de modo no taxativo, grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados.

Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (lo cual incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (lo cual incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, de modo no taxativo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

[0054] Se entenderá que en la presente descripción se proporcionan métodos para la síntesis de los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento. En la presente descripción también se proporcionan métodos detallados para la síntesis de diversos compuestos descritos de la presente descripción de acuerdo con los esquemas que siguen, así como los que se mostrarán en los ejemplos.

[0055] Se entenderá que, a lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes mencionados. De manera similar, cuando se describe que los métodos o procesos tienen, incluyen o comprenden pasos de procesos específicos, los procesos también pueden consistir esencialmente en, o consistir en, los pasos de procesamiento mencionados. Además, se comprenderá que el orden de los pasos o el orden para realizar determinadas acciones no es importante siempre y cuando la invención siga siendo realizable. Además, pueden llevarse a cabo dos o más pasos o acciones de manera simultánea.

[0056] Se entenderá que los procesos sintéticos de la descripción pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales, por lo tanto, pueden usarse varios materiales de partida sustituidos. Generalmente, los procesos proporcionan el compuesto final deseado en o cerca del final del proceso global, aunque puede ser conveniente que, en

determinados casos, el compuesto se convierta, además, en una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0057] Se entenderá que los compuestos de la presente descripción pueden prepararse

de diversas formas mediante el uso de materiales de partida disponibles en el mercado,

5 compuestos conocidos en la bibliografía, o a partir de productos intermedios preparados

fácilmente, mediante el empleo de métodos y procedimientos sintéticos convencionales

conocidos por las personas expertas en la técnica o que serán evidentes para la persona

experta en la técnica en virtud de las indicaciones del presente documento. Los métodos

y procedimientos sintéticos convencionales para la preparación de moléculas orgánicas

10 y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales pueden obtenerse a partir

de la literatura científica pertinente o de libros de texto convencionales en el campo.

Aunque no se limitan a una o varias fuentes, los textos clásicos tales como Smith, M. B.,

March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,

5.ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M.,

15 Protective Groups in Organic Synthesis, 3.ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York,

1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989);

L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley

and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,

John Wiley and Sons (1995), que se incorporan al presente documento mediante

20 referencia, son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de la síntesis orgánica,

conocidos por las personas expertas en la técnica.

[0058] La persona experta en la técnica entenderá que, durante las secuencias de

reacción y los esquemas sintéticos descritos en el presente documento, puede

cambiarse el orden de determinados pasos, tal como la introducción y eliminación de

25 grupos protectores. Un experto en la técnica reconocerá que determinados grupos

pueden requerir protección de las condiciones de reacción mediante el uso de grupos

protectores. También pueden usarse grupos protectores para diferenciar grupos

funcionales similares en moléculas. Una lista de grupos protectores y la forma de

introducir y eliminar estos grupos se encuentra en Greene, T.W., Wuts, P.G. M.,

30 Protective Groups in Organic Synthesis, 3.ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York,

1999.

[0059] Se entenderá que, a menos que se indique de otro modo, cualquier descripción de un método de tratamiento o prevención incluye el uso de los compuestos para proporcionar ese tratamiento o esa prevención, tal como se describe en el presente documento. Además, se ha de entender que, a menos que se indique de otro modo, cualquier descripción de un método de tratamiento o prevención incluye el uso de los compuestos para preparar un medicamento para tratar o prevenir esa afección. El tratamiento o la prevención incluye el tratamiento o la prevención de animales humanos o no humanos, que incluyen roedores y otros modelos de enfermedades.

[0060] Se ha de entender que, a menos que se indique de otro modo, cualquier descripción de un método de tratamiento incluye el uso de los compuestos para proporcionar ese tratamiento, tal como se describe en el presente documento. Además, se ha de entender que, a menos que se indique de otro modo, cualquier descripción de un método de tratamiento incluye el uso de los compuestos para preparar un medicamento para tratar esa afección. El tratamiento incluye el tratamiento de seres humanos o animales no humanos, lo cual incluye roedores y otros modelos de enfermedades. Tal como se usa en el presente documento, el término «sujeto» es intercambiable con la expresión «sujeto que lo necesita/e», y en ambos casos hacen referencia a un sujeto que tiene una enfermedad o que tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Un «sujeto» incluye un mamífero. El mamífero puede ser, p. ej., un ser humano o mamífero no humano adecuado, por ejemplo, primates, ratones, ratas, perros, gatos, vacas, caballos, cabras, camellos, ovejas o cerdos. En una modalidad, el mamífero es un ser humano. Un sujeto que lo necesita puede ser uno que haya sido previamente diagnosticado o identificado con una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento. Un sujeto que lo necesita también puede ser alguien que padezca una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento. De manera alternativa, un sujeto que lo necesita puede ser uno que tiene un mayor riesgo de desarrollar dicha enfermedad o trastorno en relación con la población en general (es decir, un sujeto que está predispuesto a desarrollar dicho trastorno en relación con la población en general). Un sujeto que lo necesita puede tener una enfermedad o un trastorno refractario o resistente que se describe en el presente documento (por ejemplo, una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente

documento que no responde o aún no ha respondido al tratamiento). El sujeto puede ser resistente al inicio del tratamiento o puede volverse resistente durante el tratamiento. En algunas modalidades, el sujeto que lo necesita recibió y fracasó con todas las terapias eficaces conocidas para una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento. En algunas modalidades, el sujeto que lo necesita recibió al menos una terapia previa.

[0061] Tal como se usa en el presente documento, el término «que trata» o «tratar» describe el control y la atención de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, una afección o un trastorno, e incluye la administración de un compuesto de la presente descripción, o una sal, un polimorfo o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para aliviar los síntomas o las complicaciones de una enfermedad, una afección o un trastorno, o para eliminar la enfermedad, la afección o el trastorno. El término «tratar» también puede incluir el tratamiento de una célula in vitro o un modelo animal. Se apreciará que las referencias a «tratar» o «tratamiento» incluyen el alivio de los síntomas establecidos de una afección. Por lo tanto, «tratar» o el «tratamiento» de un estado, un trastorno o una afección incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolló en un ser humano que pueda padecer o estar predispuesto a sufrir el estado, el trastorno o la afección, pero todavía no ha experimentado o presentado síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, el trastorno o la afección, es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de esta (en caso del tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de esta, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

[0062] Se entenderá que un compuesto de la presente descripción, o una sal, un polimorfo o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede o podría usarse también para prevenir una enfermedad, una afección o un trastorno pertinente, o usarse para identificar candidatos adecuados para esos fines.

[0063] Tal como se usa en el presente documento, la expresión «que previene», «prevenir» o «proteger contra» describe la reducción o eliminación de la aparición de los síntomas o complicaciones de esa enfermedad, esa afección o ese trastorno.

[0064] Se entenderá que la persona experta en la técnica puede hacer referencia a textos de referencia generales para descripciones detalladas de técnicas conocidas discutidas en la presente o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al.,
5 Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3.^a edición), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Nueva York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, NY; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18.^a edición (1990). Por
10 supuesto, también se puede hacer referencia a estos textos al realizar o utilizar un aspecto de la descripción.

[0065] Se entenderá que en la presente descripción también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto descrito en el presente documento en combinación con al menos un excipiente o vehículo
15 farmacéuticamente aceptable.

[0066] Tal como se usa en el presente documento, una «composición farmacéutica» es una formulación que contiene los compuestos de la presente descripción en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En una modalidad, la composición farmacéutica se encuentra a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de
20 dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una sola bomba en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (p. ej., una formulación del compuesto descrito o la sal, el hidrato, el solvato o el isómero de este) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y varía de acuerdo con el tratamiento particular implicado. La
25 persona experta en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones rutinarias de la dosis dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contemplan diversas vías, que incluyen oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal,
30 intranasal, y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente descripción incluyen polvos, aerosoles,

ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En una modalidad, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, amortiguador o propulsor que se requiera.

- 5 [0067] Tal como se usa en el presente documento, la expresión «farmacéuticamente aceptable» hace referencia a aquellos compuestos, aniones, cationes, materiales, composiciones, vehículos y/o formas de dosificación que, dentro del alcance el criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, con una relación riesgo/beneficio correspondiente razonable.

10 [0068] Tal como se usa en el presente documento, la expresión «excipiente farmacéuticamente aceptable» significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica ni inconveniente de forma biológica ni de otro modo, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario y uso farmacéutico humano. Un «excipiente farmacéuticamente aceptable», tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de esos excipientes.

15 [0069] Se entenderá que una composición farmacéutica de la descripción se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen la administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (p. ej., ingestión), inhalación, transdérmica (tópica) y transmucosa. Las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos, antioxidantes tal como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes tal como ácido etilenodiaminatetraacético; agentes de amortiguación tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad, tal como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede colocarse en ampollas, jeringas descartables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico.

[0070] Se entenderá que un compuesto o una composición farmacéutica de la descripción puede administrarse a un sujeto en muchos de los métodos conocidos que se utilizan actualmente para el tratamiento quimioterapéutico. Por ejemplo, un compuesto de la descripción puede inyectarse en el torrente sanguíneo o en las cavidades corporales o tomarse por vía oral o aplicarse a través de la piel con parches. La dosis elegida debe ser suficiente para constituir un tratamiento eficaz, pero no tan alta como para causar efectos secundarios inaceptables. El estado de la enfermedad (p. ej., una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento) y la salud del paciente deben controlarse de cerca, preferentemente, durante un período razonable después del tratamiento.

[0071] Tal como se usa en el presente documento, la expresión «cantidad con eficacia terapéutica» hace referencia a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para presentar un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto puede detectarse mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y extensión de la afección; y el agente terapéutico o la combinación de agentes terapéuticos seleccionados para su administración. Las cantidades terapéuticamente eficaces para una situación dada pueden determinarse mediante experimentación de rutina dentro de la habilidad y el criterio del médico.

[0072] Se entenderá que, para cualquier compuesto, la cantidad con eficacia terapéutica puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, de células neoplásicas, o en modelos animales, normalmente, ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también puede utilizarse para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración adecuados. A continuación, esa información puede utilizarse para determinar dosis y vías útiles para la administración en seres humanos. La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales de experimentación, p. ej., la ED_{50} (la dosis con eficacia terapéutica en el 50 % de la población) y la LD_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y puede expresarse como

la relación LD₅₀/ED₅₀. Se prefieren composiciones farmacéuticas que presenten grandes índices terapéuticos. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

- 5 [0073] La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del agente o agentes activos o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el sexo del sujeto, la dieta, el momento y la frecuencia de administración, la o las combinaciones de fármacos, las reacciones
10 sensibles y la tolerancia/respuesta a la terapia.

- [0074] Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de la presente descripción pueden fabricarse de una manera generalmente conocida, p. ej., por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulado, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, captación o liofilización. Las
15 composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional mediante el uso de uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que faciliten el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que puedan usarse farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

- 20 [0075] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremofor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución
25 salina amortiguada con fosfato (PBS, por su sigla en inglés). En todos los casos, la composición debe ser estéril y fluida en la medida en que exista la posibilidad de colocarla en una jeringa fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o
30 medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares) y mezclas adecuadas de estos. Se

puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, se preferirá incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol y cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de composiciones inyectables puede lograrse mediante la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[0076] Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente adecuado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, tras lo cual sigue la esterilización filtrada. Por lo general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son el secado al vacío y la liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución estéril previamente filtrada de este.

[0077] Por lo general, las composiciones orales incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible farmacéuticamente aceptable. Pueden estar contenidas en cápsulas de gelatina o en comprimidos. A los efectos de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas. Las composiciones orales también pueden prepararse mediante el uso de un vehículo fluido para utilizar como enjuague bucal, donde el compuesto en el vehículo fluido se aplica oralmente y se utiliza como enjuague y se expectora o se traga. Se pueden incluir agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes como parte de la composición. Los comprimidos, las píldoras, las cápsulas, las pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina,

goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como un dióxido de silicio coloidal; un agente endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

[0078] Para la administración mediante inhalación, los compuestos se suministran en forma de un atomizador en aerosol de un recipiente presurizado o dispensador que contiene un propelente adecuado, p. ej., un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

[0079] La administración sistémica también puede ser por vía transmucosa o transdérmica. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes adecuados para permear la barrera. En general, esos penetrantes son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede lograrse mediante el uso de atomizadores nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, pomadas, geles o cremas, tal como se conoce generalmente en la técnica.

[0080] Los compuestos activos pueden prepararse con vehículos farmacéuticamente aceptables que protejan el compuesto de la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, lo que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de esas formulaciones serán evidentes para las personas expertas en la técnica. Los materiales también pueden obtenerse en el mercado a través de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También pueden usarse suspensiones liposómicas (lo cual incluye liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por las personas expertas en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4 522 811.

[0081] Resulta especialmente beneficioso formular las composiciones orales o

- parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Tal como se usa en el presente documento, la forma de dosificación unitaria hace referencia a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad
- 5 predeterminada de compuesto activo que se calcula que producirá el efecto terapéutico deseado junto con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación de las formas de dosificación unitarias de la descripción se estipula mediante, y depende directamente de, las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que se desea alcanzar.
- 10 [0082] En aplicaciones terapéuticas, las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas utilizadas de acuerdo con la descripción varían dependiendo del agente, la edad, el peso y la condición clínica del paciente receptor, y la experiencia y el juicio del médico o profesional de la salud que administra la terapia, entre otros factores que afectan la dosificación seleccionada. En general, la dosis debe ser suficiente para
- 15 provocar una ralentización, y preferentemente, una regresión, de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se describe en el presente documento, y también preferentemente, para provocar la regresión completa de la enfermedad o el trastorno. Las dosificaciones pueden variar de alrededor de 0,01 mg/kg por día a alrededor de
- 20 5000 mg/kg por día. Una cantidad eficaz de un agente farmacéutico es aquella que proporciona una mejora objetivamente identificable según lo observado por el médico u otro observador calificado. La mejora en la supervivencia y el crecimiento indica regresión. Tal como se usa en el presente documento, la expresión «forma de dosificación eficaz» hace referencia a la cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.
- 25 [0083] Se entenderá que las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, paquete o dispensador junto con las instrucciones de administración.
- [0084] Se entenderá que, para que los compuestos de la presente descripción sean capaces, además, de formar sales, todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la descripción reivindicada.
- 30 [0085] Tal como se usa en el presente documento, la expresión «sales farmacéuticamente aceptables» hace referencia a derivados de los compuestos de la

presente descripción, donde el compuesto original se modifica al preparar sales ácidas o básicas de este. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales de las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, esas sales no tóxicas convencionales incluyen, de modo no taxativo, las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, 1,2-etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico y los ácidos de amina que se presentan comúnmente, p. ej., glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

[0086] En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio, una sal de dietilamina, una sal de colina, una sal de meglumina, una sal de benzatina, una sal de trometamina, una sal de amonio, una sal de arginina o una sal de lisina.

[0087] Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terciario butilacético, ácido mucónico, y similares. La presente descripción también abarca las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto principal se reemplaza con un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina,

dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. En la forma de sal, se entiende que la relación del compuesto con respecto al catión o anión de la sal puede ser 1:1, o cualquier relación distinta de 1:1, por ejemplo, 3:1, 2:1, 1:2, o 1:3.

[0088] Se entenderá que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables

5 incluyen formas de adición de disolventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos), tal como se definen en la presente, de la misma sal.

[0089] Los compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, por inhalación, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y

10 parenteral. En una modalidad, el compuesto se administra por vía oral. La persona experta en la técnica reconocerá las ventajas de determinadas vías de administración.

[0090] El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la afección médica del paciente, la gravedad de la afección que se desea tratar, la vía de

15 administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal de este que se emplea. Un médico o veterinario experto en la técnica puede determinar y recetar fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la afección. Un médico o veterinario experto en la técnica puede determinar y recetar fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesaria para

20 contrarrestar o detener el avance de la afección.

[0091] Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la descripción pueden encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19.^a edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una modalidad, los compuestos descritos en el presente documento, y las sales farmacéuticamente

25 aceptables de estos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen rellenos o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en esas composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de

30 dosificación deseada en el intervalo descrito en el presente documento.

[0092] Todos los porcentajes y relaciones que se usan en la presente, a menos que se

indique de otro modo, son en peso. Otras características y ventajas de la presente descripción son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la práctica de la presente descripción. Los ejemplos no limitan la descripción reivindicada. Basándose en la presente descripción, la persona experta en la técnica puede identificar y emplear otros componentes y metodología útiles para poner en práctica la presente descripción.

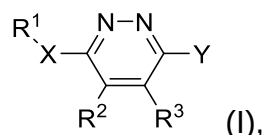
[0093] En los esquemas sintéticos descritos en el presente documento, los compuestos pueden dibujarse con una configuración particular por simplicidad. No se debe interpretar que esas configuraciones particulares limiten la descripción a uno u otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero, ni excluyan mezclas de isómeros, tautómeros, regioisómeros o estereoisómeros; sin embargo, se entenderá que un isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero dado puede tener un mayor nivel de actividad que otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero.

[0094] Todas las publicaciones y los documentos de patentes que se citan en el presente documento se incorporan al presente documento mediante referencia como si se indicara específica e individualmente la incorporación de cada publicación o documento al presente documento mediante referencia. No se pretende que la cita de publicaciones y documentos de patentes sea una admisión de que cualquiera de estos constituye técnica previa pertinente, ni constituye ninguna admisión en cuanto al contenido o la fecha de estos. Ya descrita la invención a modo de descripción escrita, las personas expertas en la técnica reconocerán que la invención puede llevarse a la práctica en una variedad de modalidades, y que la descripción anterior y los ejemplos a continuación tienen fines ilustrativos y no restrictivos de las reivindicaciones que siguen.

[0095] Tal como se usa en el presente documento, la expresión «compuesto de la descripción» hace referencia a aquellos compuestos que se describen en el presente documento, de forma genérica y específica.

Compuestos de la presente descripción

[0096] En un aspecto, en la presente se proporciona, entre otras cosas, un compuesto con la Fórmula (I):



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es N(R^a), O, S o C(R^b)(R^c);

5 R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R^a se cicla con R¹ para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R^c es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o

10 R^b y R^c, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈;

Y es cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido
15 con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C₆-C₁₀, heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n-
20 (cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros), -(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5 a 9 miembros), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) o -R⁴P(O)(R⁵)₂ donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está
25 opcionalmente sustituido con un halo más, CN, alquilo C₁-C₆, -R⁴OR⁵, -NR⁵R⁶, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a

9 miembros, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆;

- 5 R^3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆; o

R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a} ;

- 15 R^{2a} es hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, halo o haloalquilo C₁-C₆;

R^4 es un enlace, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

R^5 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D;

- 20 R^6 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R^7 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

- 25 R^8 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 1 o 2;

- 30 con la condición de que R^1 no sea alquilo C₂ o C₄ sustituido con morfolinilo.

[0097] En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (I), o es una sal, un

solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es N(R^a) u O;

R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

5 Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶ o -R⁴SF₅;

10 R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros), -(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₀) o -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5 a 9 miembros) donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo, CN, alquilo C₁-C₆ o -R⁴OR⁵ más;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halos;

15 R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halos; o

R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a};

R^{2a} es halo;

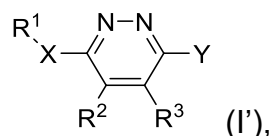
20 R⁴ es un enlace o alquilo C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

con la condición de que R¹ no sea alquilo C₂ o C₄ sustituido con morfolinilo.

25 [0098] En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (I')



o es una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X, Y y R¹ se describen en el presente documento tal como se indica en la

Fórmula I';

R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a}; y

R^{2a} es hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, halo o haloalquilo C₁-C₆.

[0099] En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (I'')



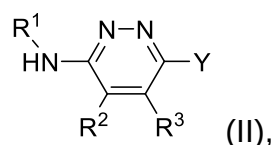
o es una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X, Y y R¹ se describen en el presente documento tal como se indica en la Fórmula I'';

R² es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆; y

R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆.

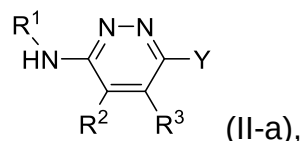
[0100] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (I) es un compuesto con la fórmula (II):



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Y, R¹, R² y R³ se describen en el presente documento tal como se indica en la Fórmula II.

- 5 [0101] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-a):



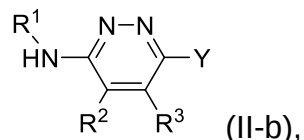
o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

- 10 Y, R^{2a}, R⁴ y R⁵ se describen en el presente documento tal como se indica en la Fórmula II;

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; y

- 15 R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a}.

- 20 [0102] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-b):



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

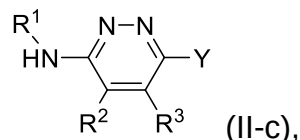
- 25 Y, R^{2a}, R⁴ y R⁵ se describen en el presente documento tal como se indica en la Fórmula II;

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros

opcionalmente sustituido; y

R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a} .

[0103] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-c):



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

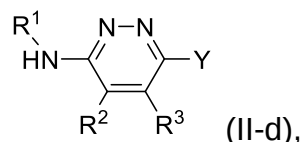
Y , R^{2a} , R^4 y R^5 se describen en el presente documento tal como se indica en la

Fórmula II;

R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; y

R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a} .

[0104] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-d):



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Y , R^{2a} , R^4 y R^5 se describen en el presente documento tal como se indica en la

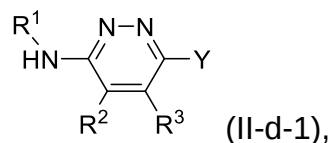
Fórmula II;

R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 9 miembros; y

R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a} .

[0105] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la

fórmula (II-d-1):



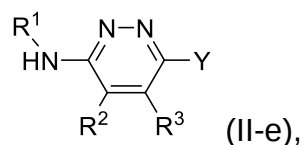
o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

- 5 Y, R^{2a}, R⁴ y R⁵ se describen en el presente documento tal como se indica en la Fórmula II;

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; y

- 10 R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a}.

[0106] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-e):



- 15 o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^{2a}, R⁴ y R⁵ se describen en el presente documento tal como se indica en la Fórmula II;

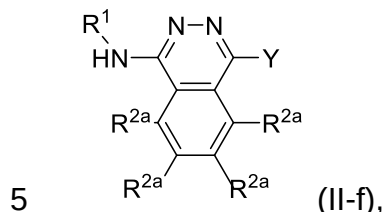
- 20 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

- 25 R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a}; e

Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de

5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de cualquiera de haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano o -R⁴OR⁵.

[0107] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-f):



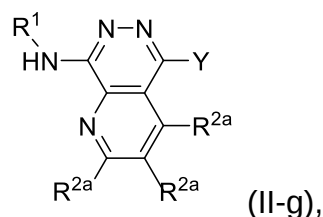
o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^{2a}, R⁴ y R⁵ se describen en el presente documento tal como se indica en la Fórmula II;

10 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; e

15 Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de cualquiera de haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano o -R⁴OR⁵.

[0108] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-g):



20 o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^{2a}, R⁴ y R⁵ se describen en el presente documento tal como se indica en la Fórmula II;

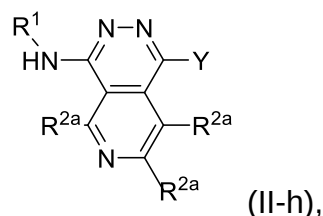
25 R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros

opcionalmente sustituido; e

Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de cualquiera de

5 haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano o -R⁴OR⁵.

[0109] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-h):



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero

10 farmacéuticamente aceptable de este, donde:

cada R^{2a} es hidrógeno o deuterio;

R¹ es alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros) o -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5 a 9 miembros), donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido

15 con uno o más halos, CN, alquilos C₁-C₆, arilos C₆-C₁₀, -NR⁵R⁶ o -R⁴OR⁵; e

Y es arilo C₆-C₁₀, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o -R⁴OR⁵.

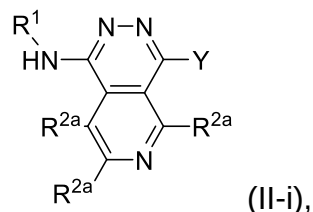
R⁴ es un enlace, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;

R⁵ y R⁶ son de manera independiente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D; y

20

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

[0110] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-i):



25

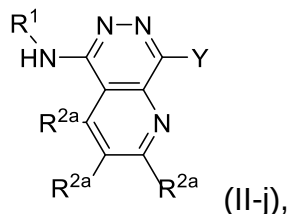
o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^{2a} , R^4 y R^5 se describen en el presente documento tal como se indica en la Fórmula II;

- 5 R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; e

Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 10 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de cualquiera de haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halo, ciano o $-R^4OR^5$.

[0111] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-j):



- 15 o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^{2a} , R^4 y R^5 se describen en el presente documento tal como se indica en la Fórmula II;

- 20 R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; e

Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de cualquiera de 25 haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halo, ciano o $-R^4OR^5$.

Se entiende que, para un compuesto con la Fórmula (I), (I'), (I'') o (II), X, R^a , R^b , R^c , Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^{2a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n o t pueden seleccionarse cada uno, cuando

corresponda, de entre los grupos descritos en el presente documento, y cualquier grupo descrito en el presente documento para cualquiera de X, R^a, R^b, R^c, Y, R¹, R², R³, R^{2a}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, n o t puede combinarse, cuando corresponda, con cualquier grupo descrito en el presente documento para uno o más del resto de X, R^a, R^b, R^c, Y, R¹, R², R³, R^{2a}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, n o t.

Variables X, Y, R^a, R^b y R^c

[0112] En algunas modalidades, X es N(R^a), O, S o C(R^b)(R^c).

[0113] En algunas modalidades, X es N(R^a).

10 [0114] En algunas modalidades, X es O.

[0115] En algunas modalidades, X es S.

[0116] En algunas modalidades, X es C(R^b)(R^c).

[0117] En algunas modalidades, R^a es H.

15 [0118] En algunas modalidades, R^a es alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R¹ es metilo.

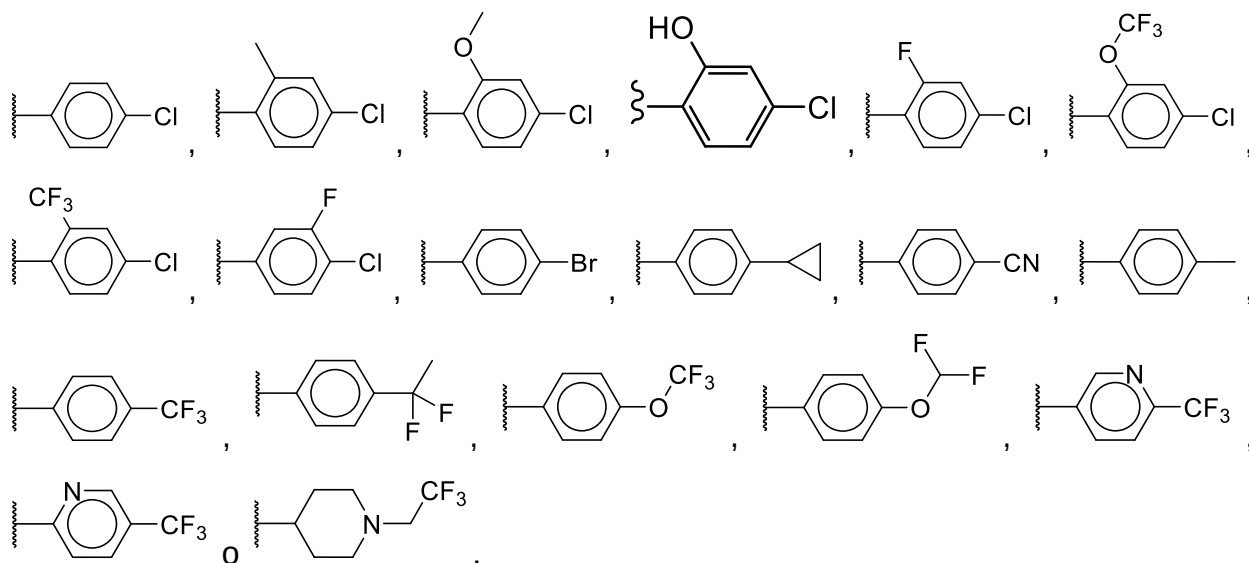
[0119] En algunas modalidades, Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵.

20 [0120] En algunas modalidades, Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵.

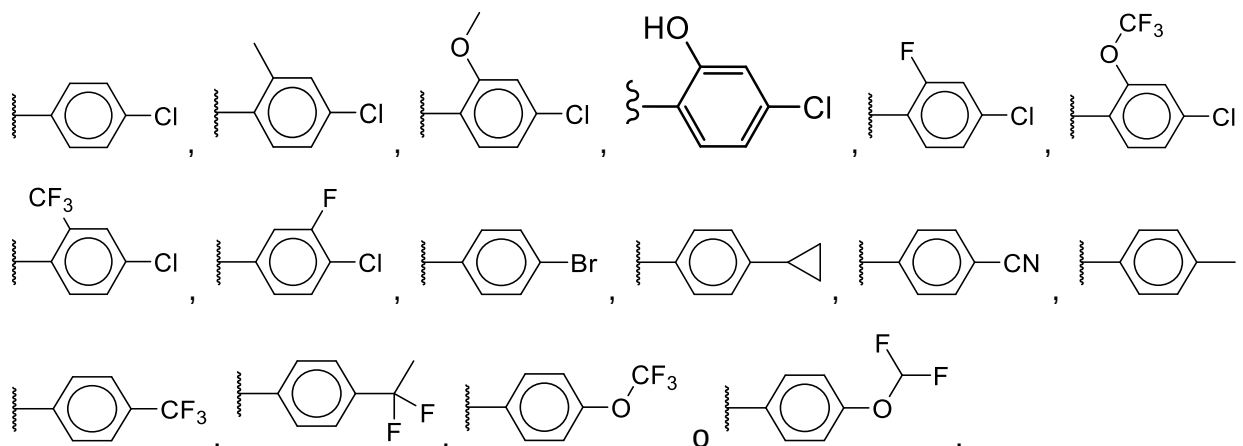
25 [0121] En algunas modalidades, Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está sustituido con un alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano o -R⁴OR⁵.

30 [0122] En algunas modalidades, Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está sustituido con dos de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano o -R⁴OR⁵.

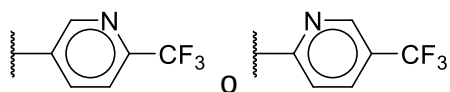
- [0123] En algunas modalidades, Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está sustituido con tres de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano o -R⁴OR⁵.
- 5 [0124] En algunas modalidades, Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵. En algunas modalidades, Y es piperidinilo sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵.
- [0125] En algunas modalidades, Y es arilo C₆-C₁₀ sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵. En algunas modalidades, Y es fenilo sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵.
- 10 [0126] En algunas modalidades, Y es heteroarilo de 5 a 9 miembros sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵. En algunas modalidades, Y es piridilo sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵.
- 15 [0127] En algunas modalidades, Y es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵.
- [0128] En algunas modalidades, -Y es fenilo opcionalmente con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵.
- 20 [0129] En algunas modalidades, Y es



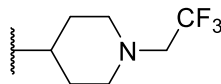
[0130] En algunas modalidades, Y es



5 [0131] En algunas modalidades, Y es



[0132] En algunas modalidades, Y es



Variables R^2 , R^{2a} y R^3

[0133] En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno.

10 [0134] En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades, R^2 es metilo.

[0135] En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno.

[0136] En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades, R^3 es metilo.

15 [0137] En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido con uno o más halos. En algunas modalidades, R^3 es CF_3 .

[0138] En algunas modalidades, R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3 - C_8 , arilo C_6 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C_3 - C_8 , arilo C_6 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a} .

20 [0139] En algunas modalidades, R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3 - C_8 , arilo C_6 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C_3 - C_8 , arilo C_6 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está sustituido con uno o

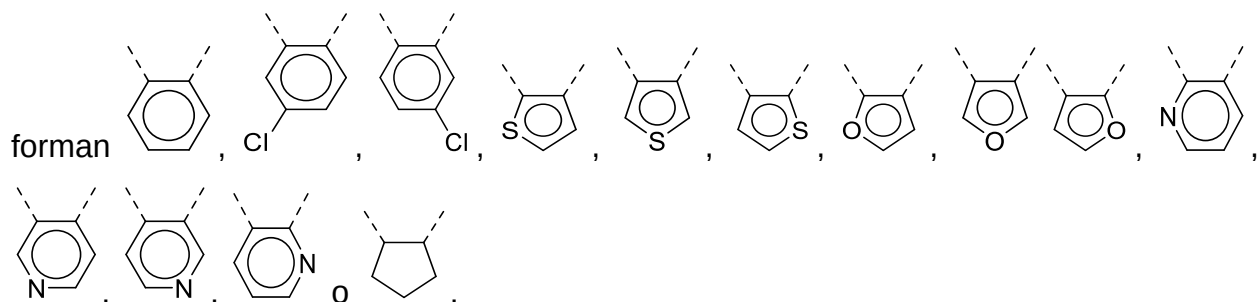
más R^{2a} .

[0140] En algunas modalidades, R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está sustituido con un R^{2a} .

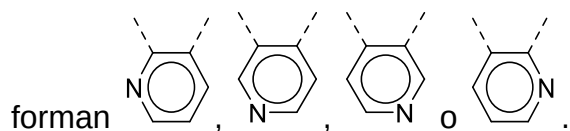
5 [0141] En algunas modalidades, R^{2a} es hidrógeno o deuterio.

[0142] En algunas modalidades, R^{2a} es halo. En algunas modalidades, R^{2a} es Cl.

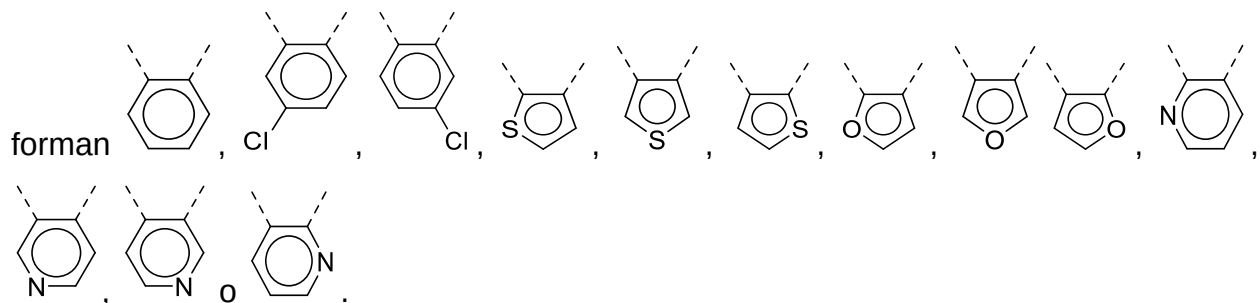
[0143] En algunas modalidades, R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos,



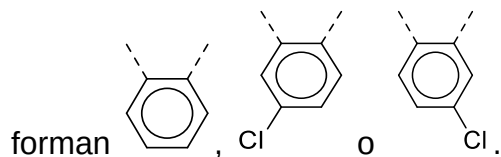
10 [0144] En algunas modalidades, R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos,



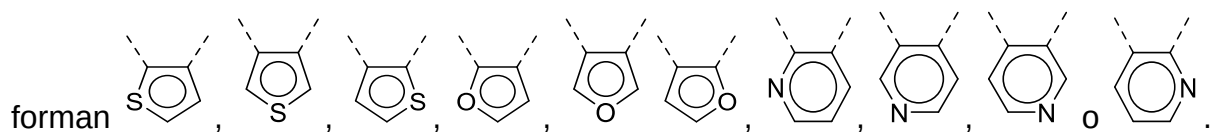
[0145] En algunas modalidades, R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos,



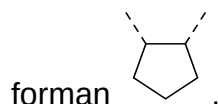
15 [0146] En algunas modalidades, R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos,



[0147] En algunas modalidades, R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos,



[0148] En algunas modalidades, R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos,



Variables R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n y t

- 5 [0149] En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C_3-C_{10}), $-(CH_2)_n$ -(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros), $-(CH_2)_n$ -(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ -(heteroarilo de 5 a 9 miembros), $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$ donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-
10 C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo más, CN, alquilo C_1-C_6 , $-R^4OR^5$, $-NR^5R^6$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

- [0150] En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C_3-C_{10}), $-(CH_2)_n$ -(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ -(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros) o $-(CH_2)_n$ -(heteroarilo de 5 a 9 miembros), donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, CN, alquilos C_1-C_6 , arilos C_6-C_{10} , $-NR^5R^6$ o $-R^4OR^5$.

- [0151] En algunas modalidades, donde R^1 es $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido con uno o más halos, alquilos C_1-C_6 o $-R^4OR^5$.

[0152] En algunas modalidades, R^1 es $-(CH_2)_n$ -(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más halos, alquilos C_1-C_6 o $-R^4OR^5$.

- [0153] En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

- [0154] En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente

sustituido.

[0155] En algunas modalidades, R^1 es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

[0156] En algunas modalidades, R^1 es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, R^1 es tetrahidrofuranilo.

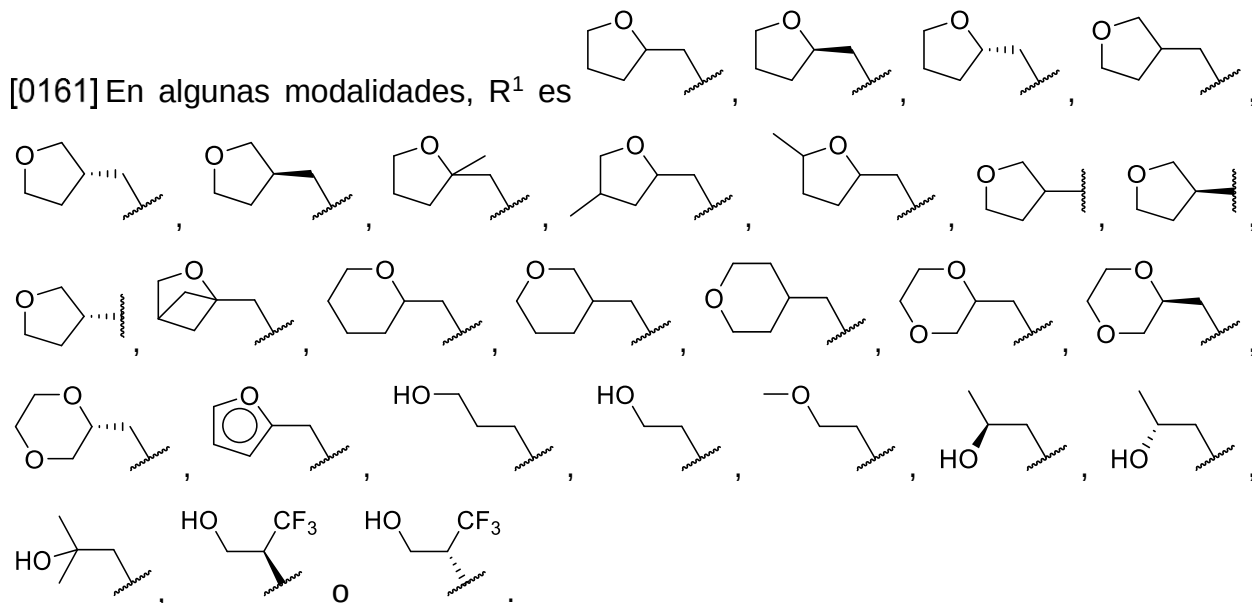
[0157] En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

[0158] En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo de 5 a 9 miembros. En algunas modalidades, R^1 es furanilo.

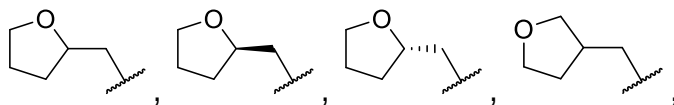
[0159] En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquilo C_1-C_6 o $-R^4OR^5$.

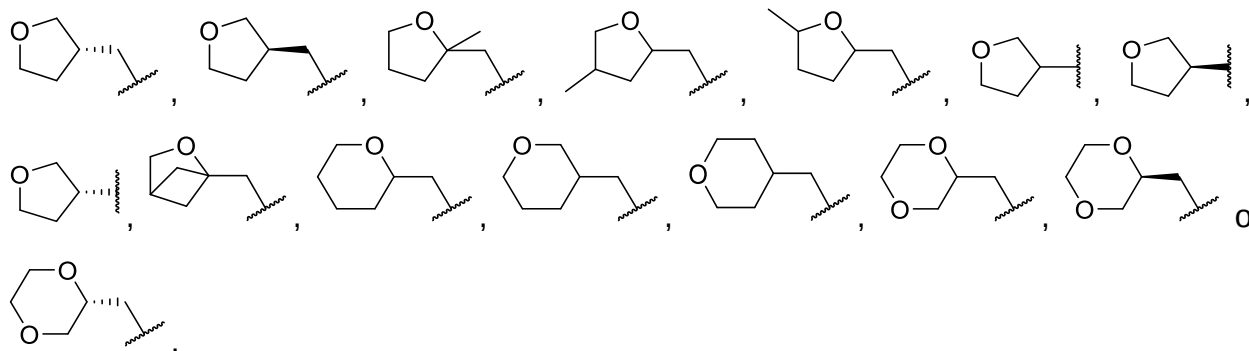
[0160] En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más CN, alquilo C_1-C_6 o $-R^4OR^5$.

[0161] En algunas modalidades, R^1 es

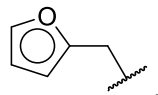


[0162] En algunas modalidades, R^1 es

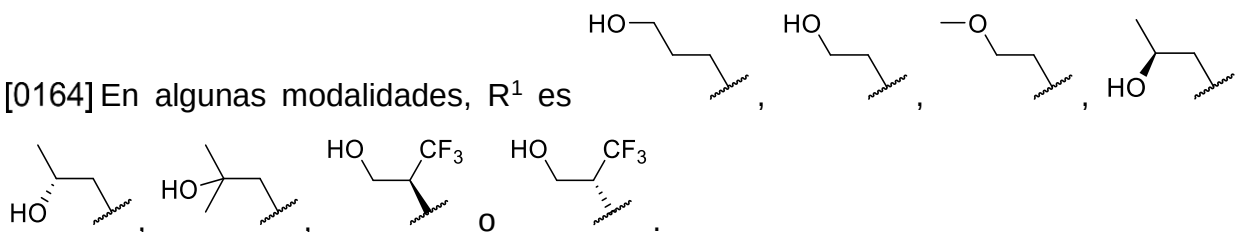




[0163] En algunas modalidades, R^1 es



5 [0164] En algunas modalidades, R^1 es



[0165] En algunas realizaciones, R^4 es un enlace, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 o alquiniilo C_2-C_6 . En algunas modalidades, R^4 es un enlace.

10 [0166] En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades, R^5 es metilo.

15 [0167] En algunas modalidades, R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros.

[0168] En algunas modalidades, R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros.

20 [0169] En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

[0170] En algunas modalidades, t es 1 o 2. En algunas modalidades, t es 1. En algunas modalidades, t es 2.

[0171] En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1 , C_3 , C_5 o C_6 .

[0172] En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1 , C_3 , C_5 , o C_6 opcionalmente sustituido con un halo más, CN, alquilo C_1 - C_6 , $-R^4OR^5$, $-NR^5R^6$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_6 - C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

[0173] En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1 , C_3 , C_5 , o C_6 opcionalmente sustituido con un halo más, CN, alquilo C_1 - C_6 , $-R^4OR^5$, $-NR^5R^6$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_6 - C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

[0174] En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1 , C_3 , C_5 , o C_6 sustituido con morfolinilo.

[0175] En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1 , C_3 , C_5 , o C_6 opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquilo C_1 - C_6 o $-R^4OR^5$.

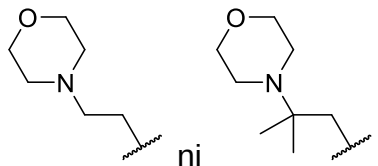
[0176] En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1 , C_3 , C_5 , o C_6 sustituido con uno o más CN, alquilo C_1 - C_6 o $-R^4OR^5$.

[0177] En algunas modalidades, R^1 no es alquilo C_1 - C_6 sustituido con morfolinilo.

[0178] En algunas modalidades, R^1 no es alquilo C_1 - C_3 sustituido con morfolinilo.

[0179] En algunas modalidades, R^1 no es alquilo C_2 sustituido con morfolinilo.

[0180] En algunas modalidades, R^1 no es alquilo C_4 sustituido con morfolinilo.



[0181] En algunas modalidades, R^1 no es

ni .

[0182] En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3. En algunas modalidades, n es 4.

[0183] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre los compuestos descritos en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0184] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre los compuestos descritos en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0185] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre los compuestos descritos en la Tabla 1 o la Tabla 2.

[0186] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre los compuestos

descritos en la Tabla 1, o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0187] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre los compuestos descritos en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

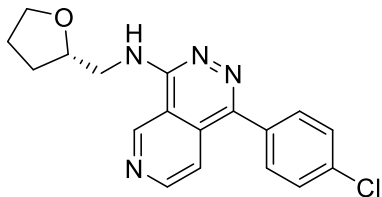
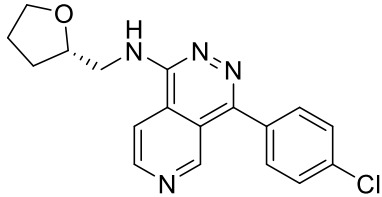
- 5 [0188] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre los compuestos descritos en la Tabla 1.

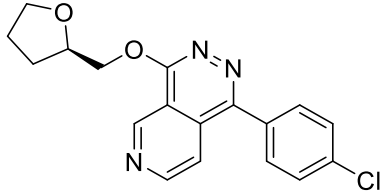
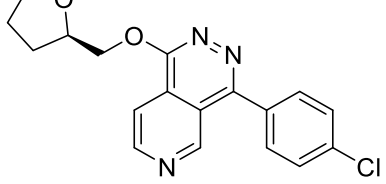
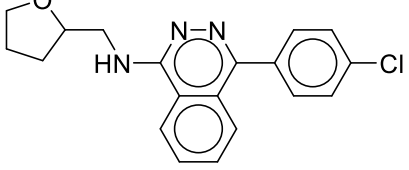
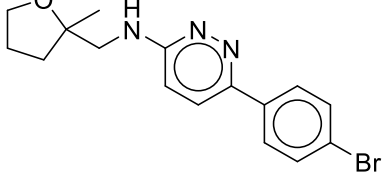
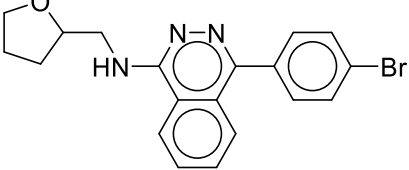
[0189] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre los compuestos descritos en la Tabla 2, o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

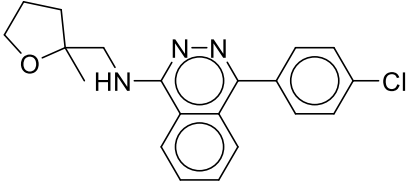
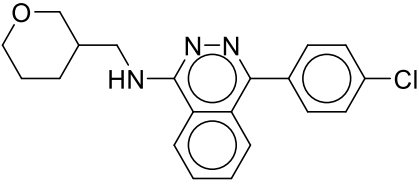
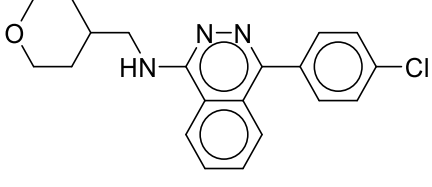
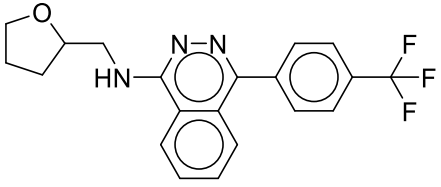
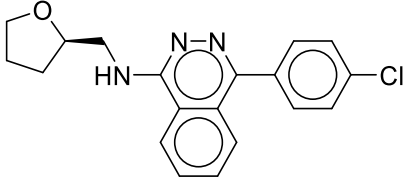
- 10 [0190] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre los compuestos descritos en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

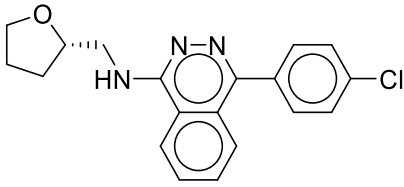
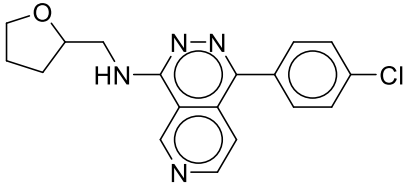
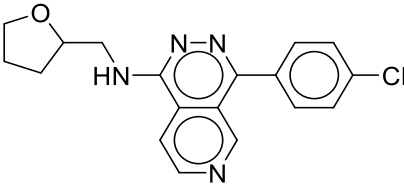
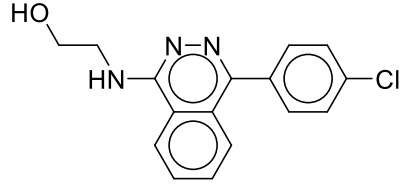
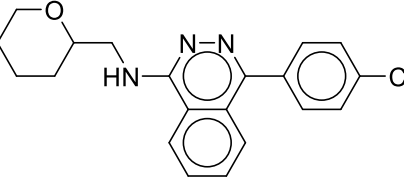
[0191] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre los compuestos descritos en la Tabla 2.

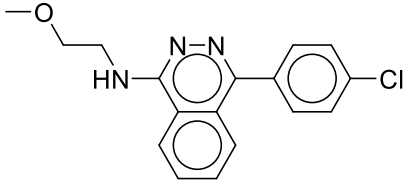
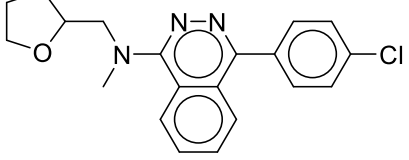
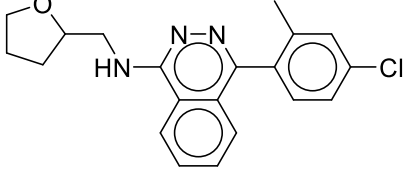
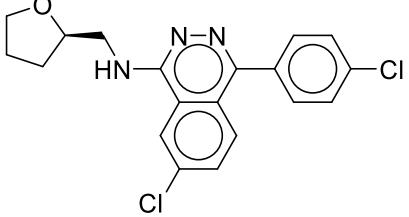
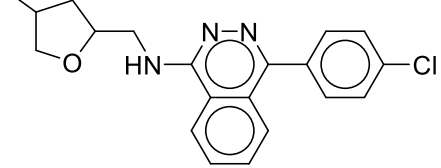
Tabla 1

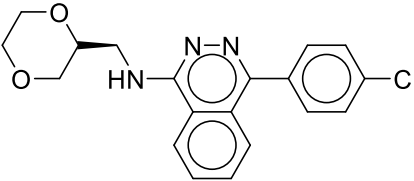
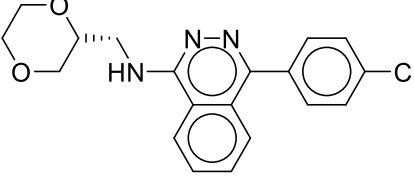
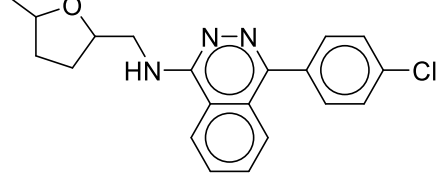
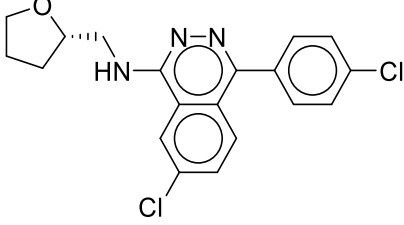
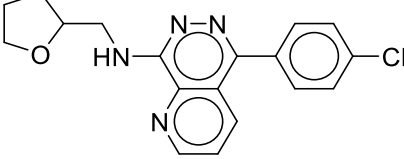
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
1	 (S)-1-(4-clorofenil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	341,1
2	 (S)-4-(4-clorofenil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]piridazin-1-amina	341,2

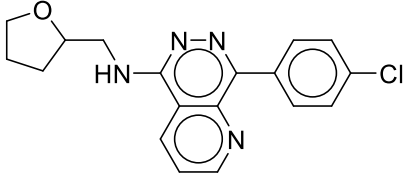
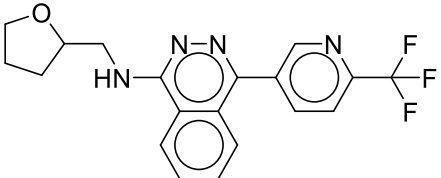
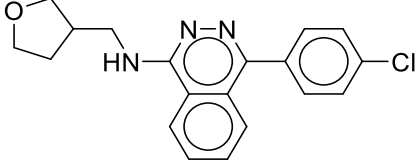
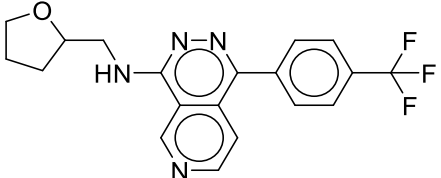
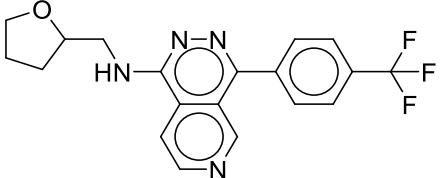
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
3	 (R)-1-(4-clorofenil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)pirido[3,4-d]piridazina	342,0
4	 (R)-4-(4-clorofenil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)pirido[3,4-d]piridazina	342,0
5	 4-(4-clorofenil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)ftalazin-1-amina	342,2
6	 6-(4-bromofenil)-N-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil]piridazin-3-amina	349,9
7	 4-(4-bromofenil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)ftalazin-1-amina	386,1

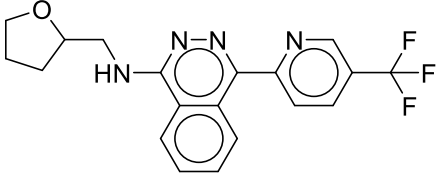
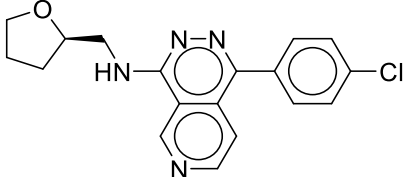
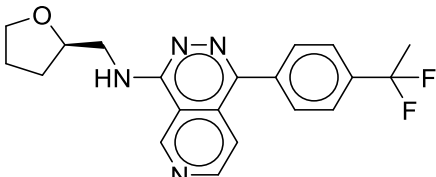
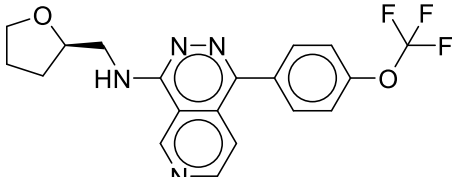
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
	ilmetil]ftalazin-1-amina	
8	 4-(4-clorofenil)-N-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil]ftalazin-1-amina	354,3
9	 4-(4-clorofenil)-N-(tetrahidropiran-3-ilmetil)ftalazin-1-amina	356,2
10	 4-(4-clorofenil)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)ftalazin-1-amina	356,1
11	 N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-amina	375,3
12	 4-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]ftalazin-1-amina	340,1

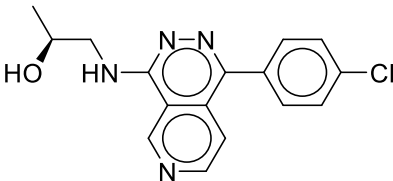
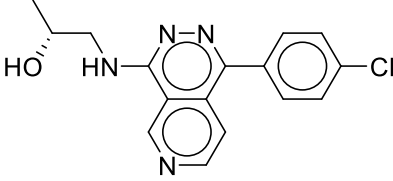
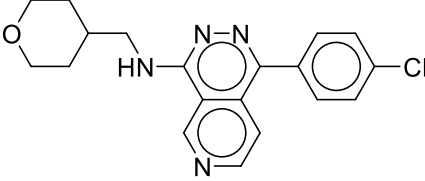
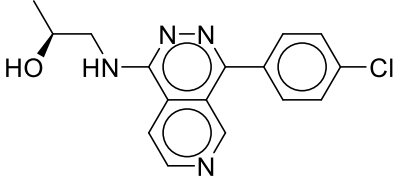
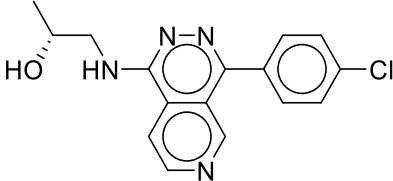
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
	il]metil]ftalazin-1-amina	
13	 4-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2S)-tetrahidrofuran-2-il]metil]ftalazin-1-amina	340,2
14	 1-(4-clorofenil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	341,1
15	 4-(4-clorofenil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)pirido[3,4-d]piridazin-1-amina	341,2
16	 2-[[4-(4-clorofenil)ftalazin-1-il]amino]etanol	302,1
17	 4-(4-clorofenil)-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)ftalazin-1-amina	356,1

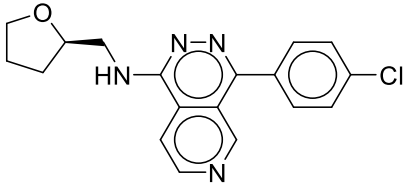
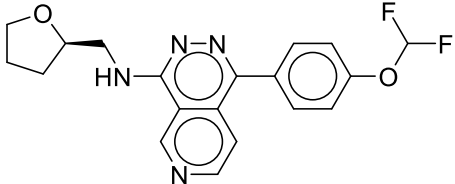
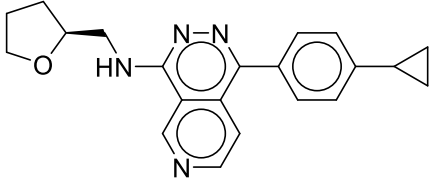
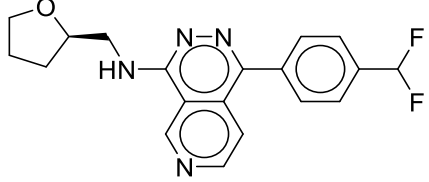
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
18	 4-(4-clorofenil)-N-(2-metoxietil)ftalazin-1-amina	315,9
19	 4-(4-clorofenil)-N-metil-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)ftalazin-1-amina	354,1
20	 4-(4-cloro-2-metil-fenil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)ftalazin-1-amina	354,2
21	 7-cloro-4-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]ftalazin-1-amina	374,2
22	 4-(4-clorofenil)-N-[(4-metiltetrahidrofuran-2-il)metil]ftalazin-1-amina	356,0

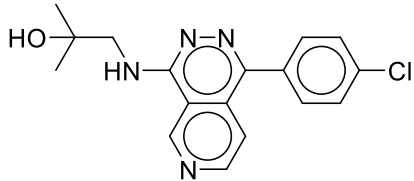
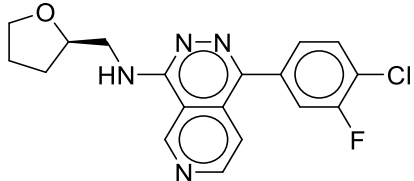
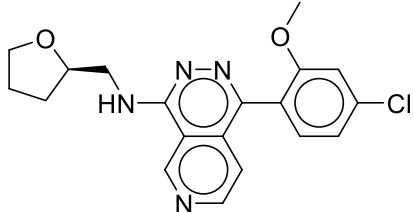
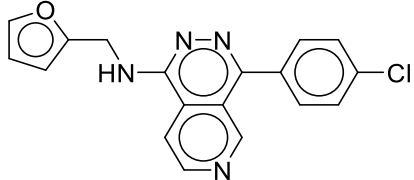
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
23	 (R)-N-((1,4-dioxan-2-il)metil)-4-(4-clorofenil)ftalazin-1-amina	356,3
24	 (S)-N-((1,4-dioxan-2-il)metil)-4-(4-clorofenil)ftalazin-1-amina	356,1
25	 4-(4-clorofenil)-N-[(5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil]ftalazin-1-amina	354,1
26	 7-cloro-4-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2S)-tetrahidrofuran-2-il]metil]ftalazin-1-amina	374
27	 5-(4-clorofenil)-N-(tetrahidrofuran-2-il)ftalazin-1-amina	341

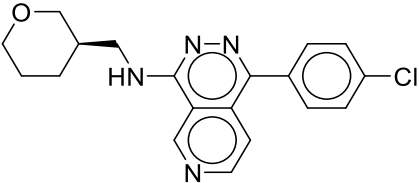
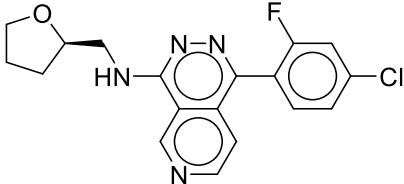
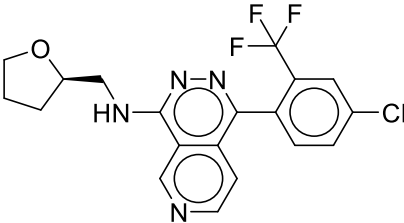
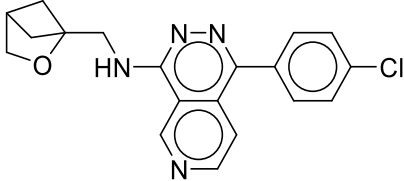
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
	ilmetil)pirido[2,3-d]piridazin-8-amina	
28	 8-(4-clorofenil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)pirido[2,3-d]piridazin-5-amina	341,1
29	 N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]ftalazin-1-amina	375,1
30	 4-(4-clorofenil)-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)ftalazin-1-amina	342,0
31	 N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	375,2
32		375,2

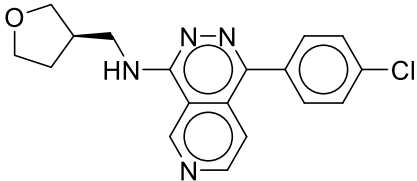
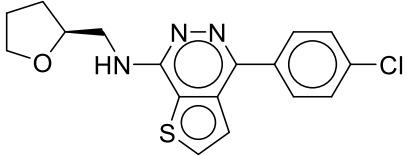
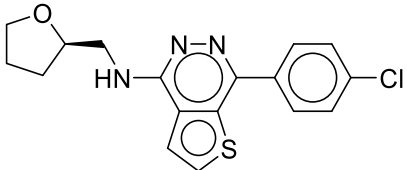
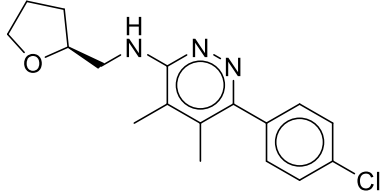
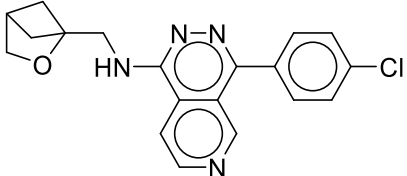
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
	N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-1-amina	
33	 N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4-[5-(trifluorometil)-2-piridil]ftalazin-1-amina	375,1
34	 1-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	341
35	 1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	371,4
36	 N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	391,1

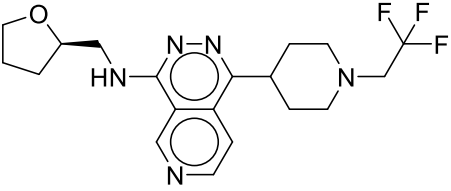
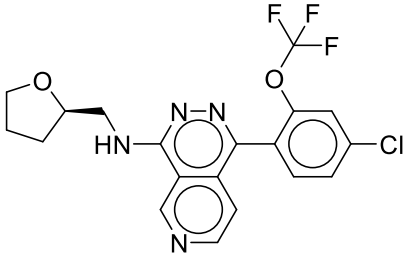
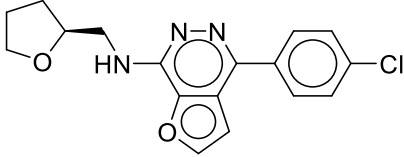
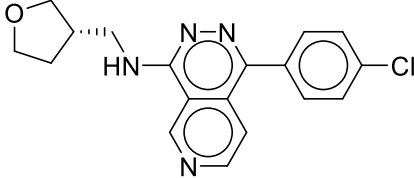
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
37	 rac-(2R)-1-[[1-(4-clorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il]amino]propan-2-ol	315,1
38	 rac-(2S)-1-[[1-(4-clorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il]amino]propan-2-ol	315,1
39	 1-(4-clorofenil)-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	355,1
40	 rac-(2R)-1-[[4-(4-clorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-1-il]amino]propan-2-ol	315,1
41	 rac-(2S)-1-[[4-(4-clorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-1-il]amino]propan-2-ol	315

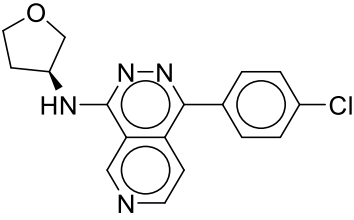
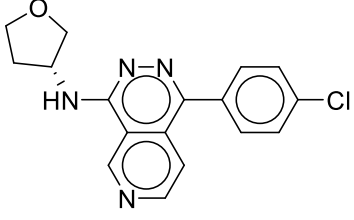
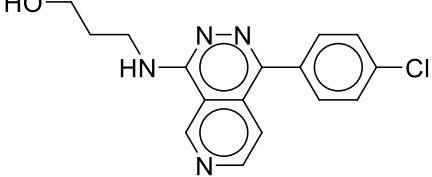
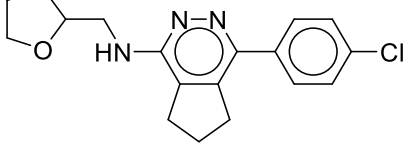
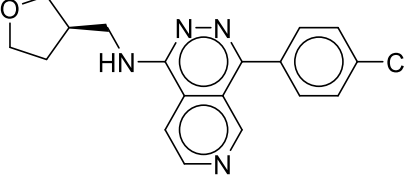
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
42	 4-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-1-amina	341,1
43	 1-[4-(difluorometoxi)fenil]-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	373,2
44	 1-(4-ciclopropilfenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	347,2
45	 1-[4-(difluorometil)fenil]-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	357,1

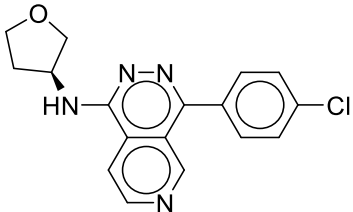
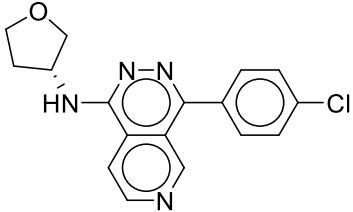
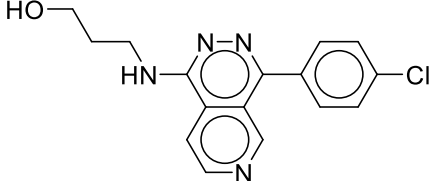
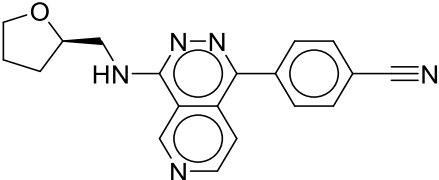
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
46	 1-[[1-(4-clorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il]amino]-2-metil-propan-2-ol	329,1
47	 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	359
48	 1-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	371,1
49	 4-(4-clorofenil)-N-(2-furilmetil)pirido[3,4-d]piridazin-1-amina	337

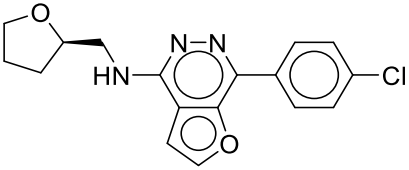
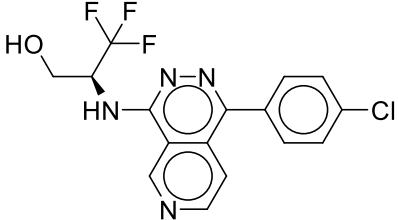
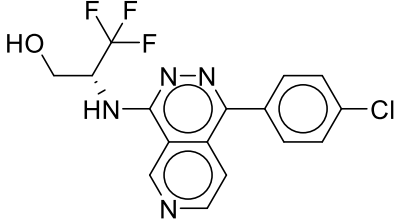
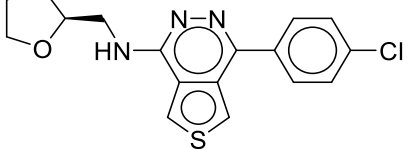
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
50	 1-(4-clorofenil)-N-[[rac-(3R)-tetrahidropiran-3-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	355,1
51	 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	359,1
52	 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	409,2
53	 1-(4-clorofenil)-N-(2-oxabicyclo[2,1,1]hexan-1-ilmetil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	353,1

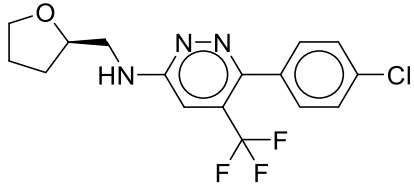
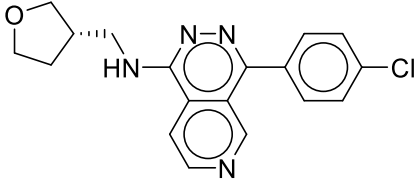
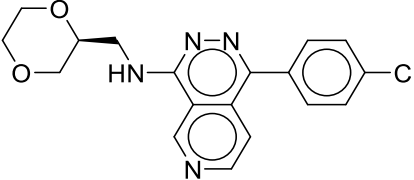
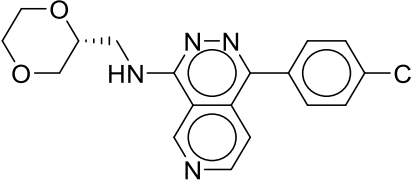
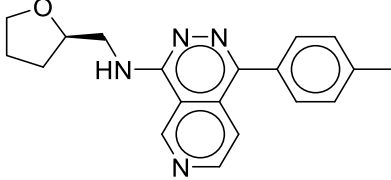
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
54	 1-(4-clorofenil)-N-[[rac-(3R)-tetrahidrofuran-3-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	341,2
55	 4-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]tieno[2,3-d]piridazin-7-amina	346
56	 7-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]tieno[2,3-d]piridazin-4-amina	346,1
57	 6-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]piridazin-3-amina	318,2
58	 4-(4-clorofenil)-N-(2-oxabicyclo[2,1,1]hexan-1-ilmetil)pirido[3,4-d]piridazin-1-amina	353,1

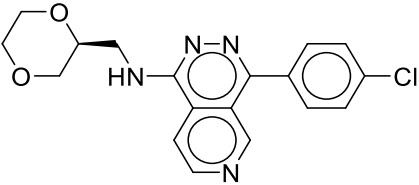
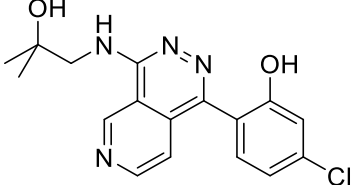
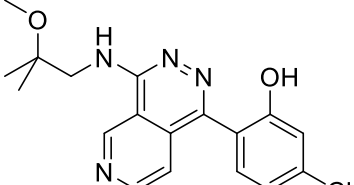
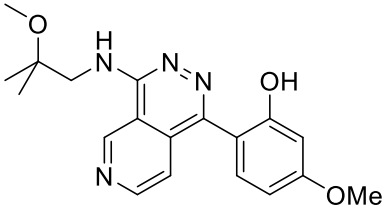
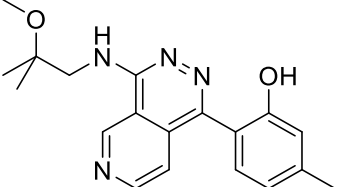
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
59	 N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]-1-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	396,1
60	 1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	425,2
61	 4-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]furo[2,3-d]piridazin-7-amina	330
62	 1-(4-clorofenil)-N-[[rac-(3S)-tetrahidrofuran-3-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	341,1

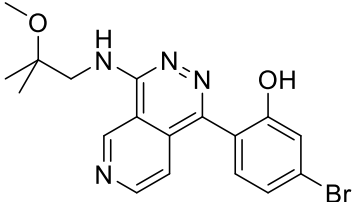
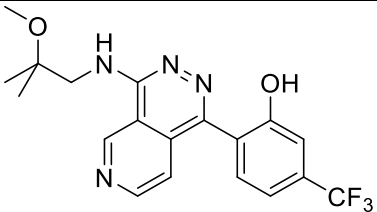
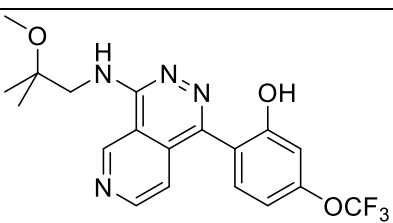
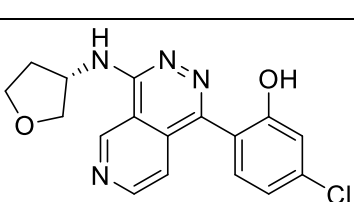
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
63	 1-(4-clorofenil)-N-[rac-(3S)-tetrahidrofurano-3-il]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	327,1
64	 1-(4-clorofenil)-N-[rac-(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	327
65	 3-[[1-(4-clorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il]amino]propan-1-ol	315,2
66	 1-(4-clorofenil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-4-amina	330,1
67	 4-(4-clorofenil)-N-[[rac-(3R)-tetrahidrofuran-3-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	341,1

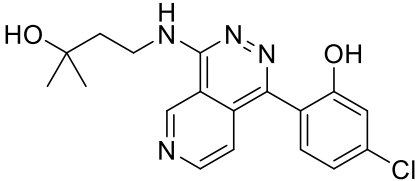
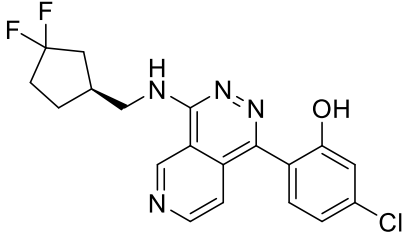
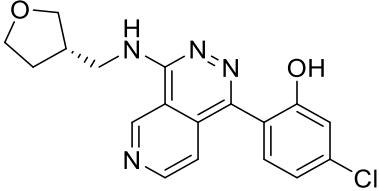
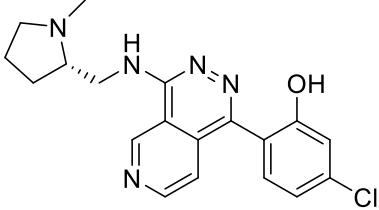
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
	d]piridazin-1-amina	
68	 4-(4-clorofenil)-N-[rac-(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[3,4-d]piridazin-1-amina	327,1
69	 4-(4-clorofenil)-N-[rac-(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[3,4-d]piridazin-1-amina	327
70	 3-[[4-(4-clorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-1-il]amino]propan-1-ol	315,1
71	 4-[4-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metilamino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]benzonitrilo	332,3

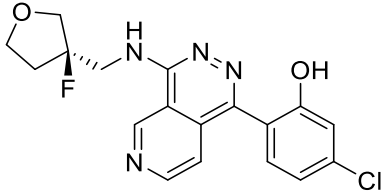
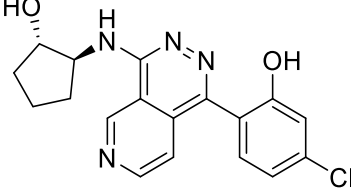
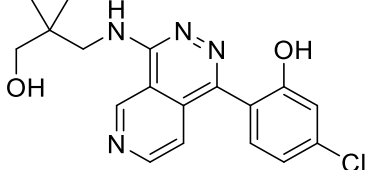
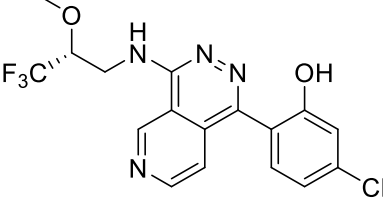
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
72	 7-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]furo[2,3-d]piridazin-4-amina	330
73	 rac-(2R)-2-[[1-(4-clorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il]amino]-3,3,3-trifluoro-propan-1-ol	369
74	 rac-(2S)-2-[[1-(4-clorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il]amino]-3,3,3-trifluoro-propan-1-ol	369,1
75	 1-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]tieno[3,4-d]piridazin-4-amina	346,1

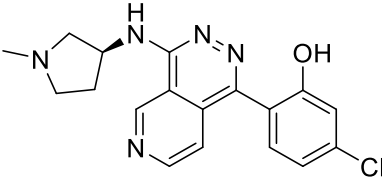
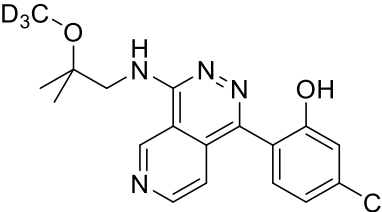
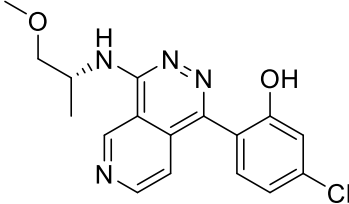
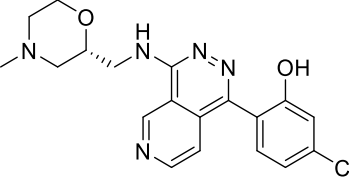
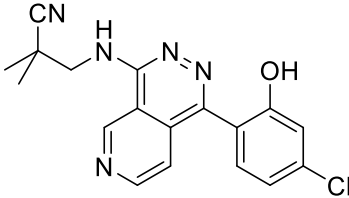
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
76	 6-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]-5-(trifluorometil)piridazin-3-amina	358,2
77	 4-(4-clorofenil)-N-[[rac-(3S)-tetrahidrofuran-3-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-1-amina	341,1
78	 1-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	357,2
79	 1-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2R)-1,4-dioxan-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	357,1
80	 1-(p-tolil)-N-[[rac-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina	321,3

N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
81	 4-(4-clorofenil)-N-[[rac-(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil]pirido[3,4-d]piridazin-1-amina	357,1
82	 5-cloro-2-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	345,1
83	 5-cloro-2-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	359,2
84	 5-metoxi-2-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	355,0
85		339,2

N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
	2-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol	
86	 5-bromo-2-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	403,1
87	 2-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	393,2
88	 2-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenol	409,1
89	 (S)-5-cloro-2-(4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	343,1

N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
90	 5-cloro-2-(4-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	359,0
91	 (S)-5-cloro-2-(4-(((3,3-difluorociclopentil)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	391,1
92	 (S)-5-cloro-2-(4-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	357,2
93	 (S)-5-cloro-2-(4-(((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	370,2

N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
94	 (R)-5-cloro-2-(4-(((3-fluorotetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	375,1
95	 5-cloro-2-(4-(((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	357,0
96	 5-cloro-2-(4-(((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	357,0
97	 (R)-5-cloro-2-(4-(((3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	399,1

N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
98	 (S)-5-cloro-2-(4-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	356,2
99	 5-cloro-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	362,0
100	 (R)-5-cloro-2-(4-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	344,9
101	 (R)-5-cloro-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	386,2
102	 3-((1-(4-cloro-2-hidroxifenil)pirido[3,4-	354,1

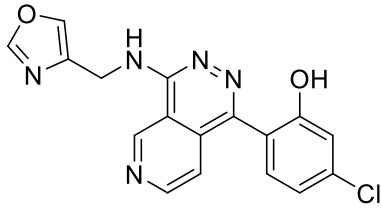
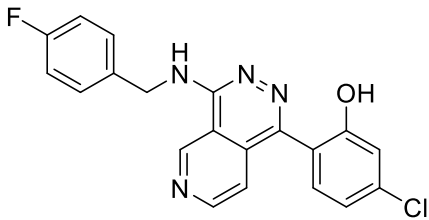
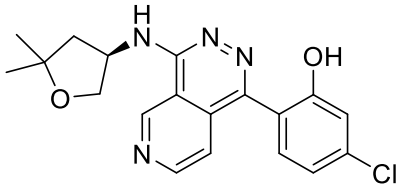
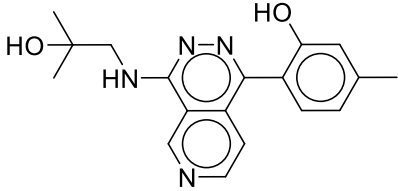
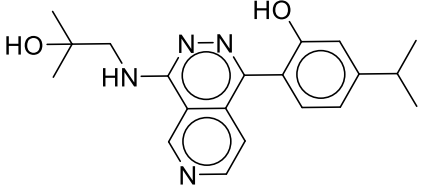
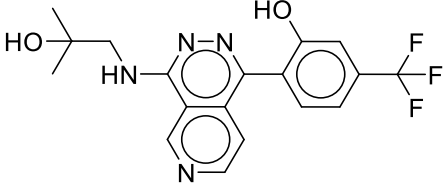
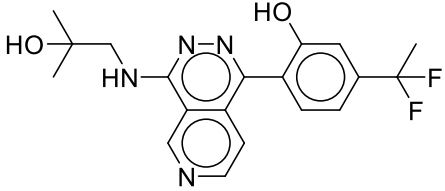
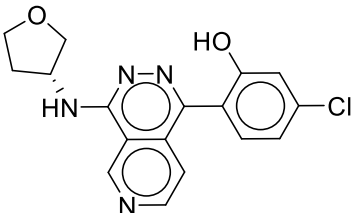
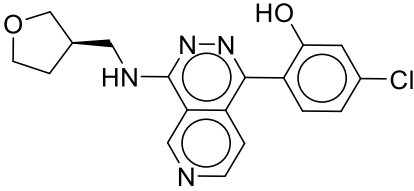
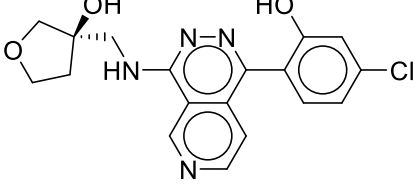
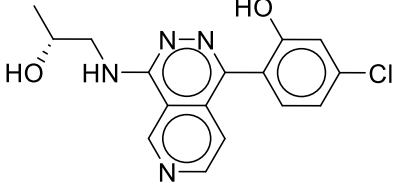
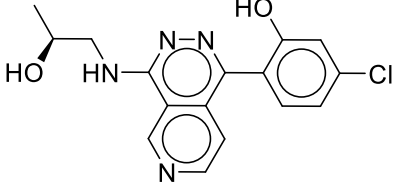
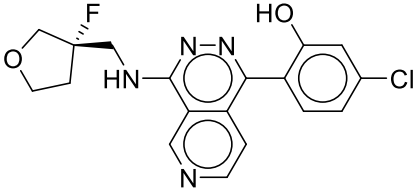
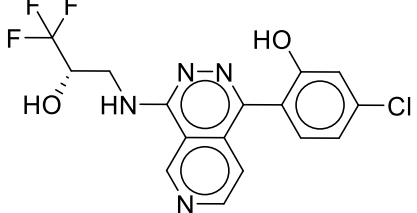
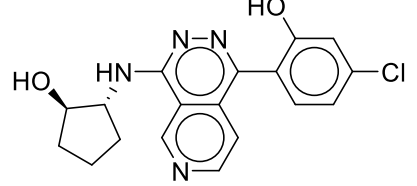
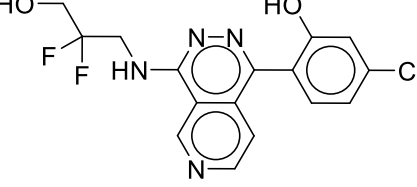
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
	d]piridazin-4-il)amino)-2,2-dimetilpropanonitrilo	
103	 (R)-5-cloro-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	354,1
104	 5-cloro-2-(4-((4-fluorobencil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	381,1
105	 (R)-5-cloro-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	371,1

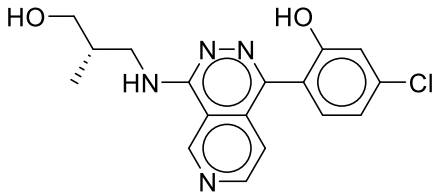
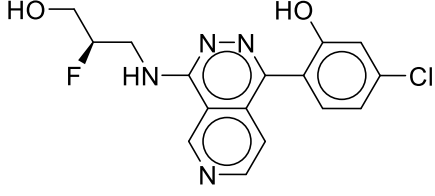
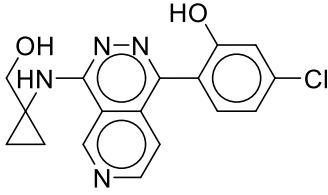
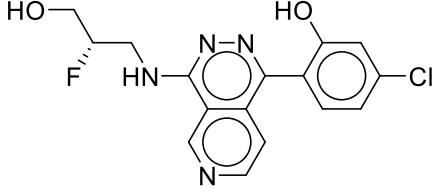
Tabla 2

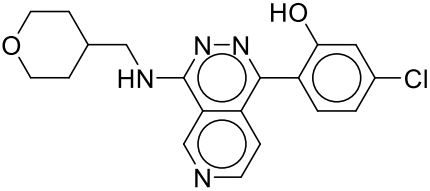
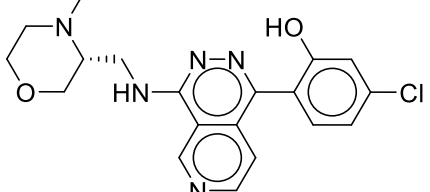
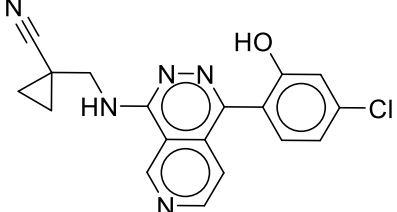
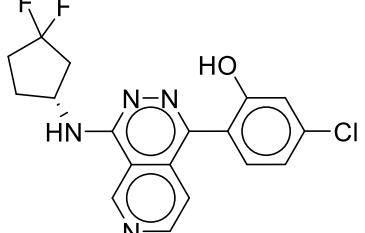
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
106	 2-(4-((2-hidroxi-2-	325,2

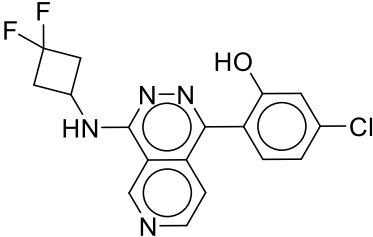
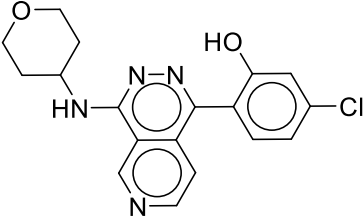
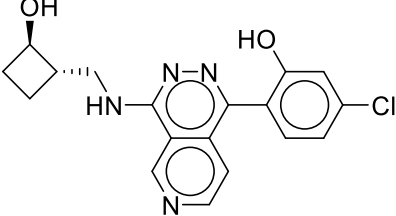
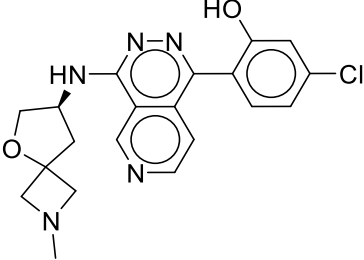
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
	metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol	
107	 2-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-isopropilfenol	353,2
108	 2-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	379,1
109	 5-(1,1-difluoroetil)-2-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	375,2
110	 (R)-5-cloro-2-(4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	343,1

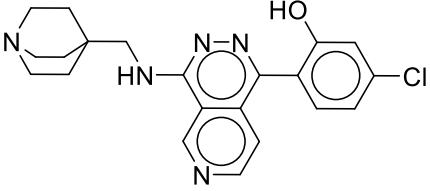
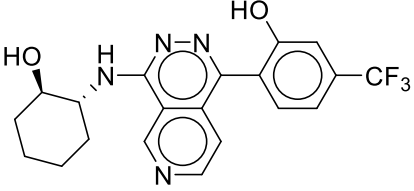
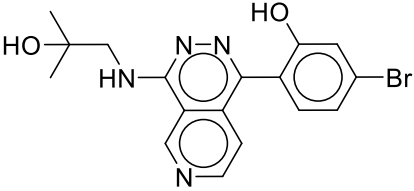
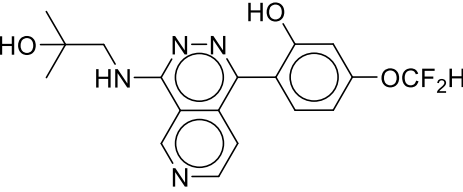
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
111	 (R)-5-cloro-2-(4-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	357,2
112	 (R)-3-(((1-(4-cloro-2-hidroxifenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)amino)metil)tetrahidrofuran-3-ol	373,1
113	 (R)-5-cloro-2-(4-((2-hidroxipropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	331,1
114	 (S)-5-cloro-2-(4-((2-hidroxipropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	331,2

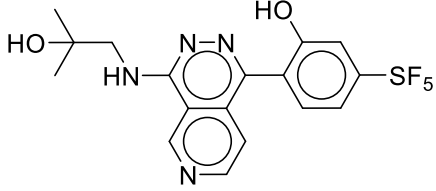
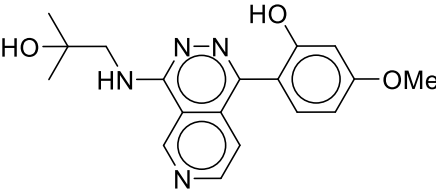
N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
115	 (S)-5-cloro-2-(4-(((3-fluorotetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	375,1
116	 (S)-5-cloro-2-(4-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	385,0
117	 5-cloro-2-(4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	357,1
118	 5-cloro-2-(4-((2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	367,1

N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
119	 (S)-5-cloro-2-(4-((3-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	345,1
120	 (R)-5-cloro-2-(4-((2-fluoro-3-hidroxipropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	349,1
121	 5-cloro-2-(4-((1-(hidroximetil)ciclopropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	343,0
122	 (S)-5-cloro-2-(4-((2-fluoro-3-hidroxipropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	349,1

N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
123	 5-cloro-2-(4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	371,1
124	 (R)-5-cloro-2-(4-(((4-metilmorfolin-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	386,1
125	 1-(((1-(4-cloro-2-hidroxfenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)amino)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo	352,0
126	 (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-difluorociclopentil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	377,1

N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
	d]piridazin-1-il)fenol	
127	 5-cloro-2-(4-((3,3-difluorociclobutil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	363,1
128	 5-cloro-2-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	357,0
129	 5-cloro-2-(4-(((1S,2R)-2-hidroxiciclobutil)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	356,9
130	 (S)-5-cloro-2-(4-((2-metil-5-oxa-2-	398,2

N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
	azaespiro[3,4]octan-7-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	
131	 5-cloro-2-(4-((quinuclidin-4-ilmetil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	396,2
132	 2-(4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	405,2
133	 5-bromo-2-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	391,1
134	 5-(difluorometoxi)-2-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-	377,2

N.º de comp.	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)
	il)fenol	
135	 2-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(pentafluoro-16-sulfaneil)fenol	437,1
136	 2-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metoxifenol	341,1

[0192] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 1-81, o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

- 5 [0193] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0194] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 1-81.

- 10 [0195] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 82-105, o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0196] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 82-105, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0197] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los

compuestos 82-105.

[0198] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 106-136, o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

- 5 [0199] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 106-136, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0200] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 106-136.

- 10 [0201] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 1-4, 14-15, 27-28, 31-32, 34-54, 58-60, 62-65, 67-71, 73-74 o 77-136, o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0202] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 1-4, 14-15, 27-28, 31-32, 34-54, 58-60, 62-65, 67-71, 73-74 o 77-136, o una

- 15 sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0203] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 1-4, 14-15, 27-28, 31-32, 34-54, 58-60, 62-65, 67-71, 73-74 o 77-136.

[0204] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 55-56, 61, 72 o 75, o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato o un

- 20 estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0205] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 55-56, 61, 72 o 75, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0206] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 55-56, 61, 72 o 75.

- 25 [0207] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 5, 7-13, 16-26, 29-30 o 33, o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0208] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 5, 7-13, 16-26, 29-30 o 33, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

- 30 [0209] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 5, 7-13, 16-26, 29-30 o 33.

[0210] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 66, o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0211] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 66, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0212] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 66.

[0213] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 6, 57 o 76, o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0214] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 6, 57 o 76, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0215] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de entre cualquiera de los compuestos 6, 57 o 76.

[0216] En algunas modalidades, el compuesto no es (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol; 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol; (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol; (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol; (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol; ni (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol, ni una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0217] En algunas modalidades, el compuesto no es (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol; 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol; (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol; (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol; (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol; ni (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol.

[0218] En algunas modalidades, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable

de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1 o la Tabla 2.

[0219] En algunas modalidades, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1.

[0220] En algunas modalidades, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2.

[0221] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un compuesto que es un derivado isotópico (p. ej., un compuesto con etiquetado isotópico) de cualquiera de los compuestos con las fórmulas descritas en el presente documento.

[0222] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1 o la Tabla 2, o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0223] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0224] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de un profármaco de un compuesto descrito en la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0225] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de un compuesto descrito en la Tabla 1 o la Tabla 2.

[0226] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1, o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0227] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0228] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de un profármaco de un compuesto descrito en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0229] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de un compuesto descrito en la Tabla 1.

[0230] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2, o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0231] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0232] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de un profármaco de un compuesto descrito en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 [0233] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de un compuesto descrito en la Tabla 2.

[0234] Se entiende que el derivado isotópico puede prepararse mediante el uso de cualquiera de una variedad de procedimientos reconocidos en la técnica. Por ejemplo, el derivado isotópico generalmente puede prepararse mediante la realización de los
10 procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se describen en el presente documento, al sustituir un reactivo con etiquetado isotópico por un reactivo sin etiquetado isotópico.

[0235] En algunas modalidades, el derivado isotópico es un compuesto marcado con deuterio.

15 [0236] En algunas modalidades, el derivado isotópico es un compuesto etiquetado con deuterio de cualquiera de los compuestos con las fórmulas descritas en el presente documento.

[0237] La expresión «derivado isotópico», tal como se usa en el presente documento, hace referencia a un derivado de un compuesto en el que uno o más átomos presentan etiquetado o enriquecimiento isotópico. Por ejemplo, un derivado isotópico de un
20 compuesto de la Fórmula (I) presenta enriquecimiento isotópico con respecto a, o etiquetado con, uno o más isótopos, en comparación con el compuesto correspondiente con la Fórmula (I). En algunas modalidades, el derivado isotópico presenta enriquecimiento con respecto a, o etiquetado con, uno o más átomos seleccionados de
25 entre ^2H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{29}Si , ^{31}P y ^{34}S . En algunas modalidades, el derivado isotópico es un compuesto etiquetado con deuterio (es decir, enriquecido con ^2H con respecto a uno o más átomos de este). En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto etiquetado con ^{18}F . En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto marcado con ^{123}I , un compuesto marcado con ^{124}I , un compuesto marcado con ^{125}I , un compuesto
30 marcado con ^{129}I , un compuesto marcado con ^{131}I , un compuesto marcado con ^{135}I , o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un

compuesto etiquetado con ^{33}S , un compuesto etiquetado con ^{34}S , un compuesto etiquetado con ^{35}S , un compuesto etiquetado con ^{36}S , o cualquier combinación de estos.

[0238] Se entiende que el compuesto etiquetado con ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S y/o ^{36}S puede prepararse mediante el uso de cualquiera de diversos

5 procedimientos reconocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto etiquetado con deuterio puede prepararse por lo general mediante la realización de los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos descritos en el presente documento, mediante la sustitución de un reactivo etiquetado con ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S y/o ^{36}S para un reactivo sin etiquetado con isótopos.

10 [0239] Un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, que contiene uno o más de los átomos de ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S , y ^{36}S mencionados anteriormente se encuentra dentro del alcance de la invención. Además, la sustitución con isótopos (p. ej., ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S , y/o ^{36}S) puede producir determinadas ventajas terapéuticas que son el resultado

15 de una mayor estabilidad metabólica, p. ej., un aumento de la semivida in vivo o menores requisitos de dosificación.

[0240] Para evitar dudas, se entenderá que, cuando en la presente memoria descriptiva se califica un grupo como «descrito en el presente documento», dicho grupo abarca la primera y más amplia definición así como todas y cada una de las definiciones

20 particulares de ese grupo.

[0241] Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la descripción es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de la descripción que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácidos con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,

25 fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico, maleico o metanosulfonato. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la descripción que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión

30 farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tri-(2-hidroxietil)amina.

[0242] Se entenderá que los compuestos con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de estos comprenden estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros y polimorfos de todas las formas isoméricas de dichos compuestos.

5 [0243] Tal como se usa en el presente documento, el término «isomerismo» significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero difieren en la secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan «estereoisómeros». Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan
10 «diastereoisómeros» y los estereoisómeros que no son imágenes especulares que pueden superponerse se denominan «enantiómeros» o, a veces, «isómeros ópticos». Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina «mezcla racémica».

[0244] Tal como se usa en el presente documento, la expresión «centro quiral» hace
15 referencia a un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes no idénticos.

[0245] Tal como se usa en el presente documento, la expresión «isómero quiral» significa un compuesto con al menos un centro quiral. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada «mezcla diastereomérica». Cuando está presente un
20 centro quiral, un estereoisómero puede caracterizarse mediante la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta hace referencia a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se clasifican de acuerdo con la Regla de secuencias de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn y Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116).

[0246] Tal como se usa en el presente documento, la expresión «isómero geométrico» significa los diastereómeros que deben su existencia a la rotación impedida alrededor de
30 los enlaces dobles o un enlazador cicloalquilo (p. ej., 1,3-ciclobutilo). Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos cis y trans, o Z y E, que

indican que los grupos están en el mismo lado o en el lado opuesto del enlace doble en la molécula de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

[0247] Se entenderá que los compuestos de la presente descripción pueden representarse como isómeros quirales o isómeros geométricos diferentes. También se
5 entenderá que, cuando los compuestos tienen formas isoméricas quirales o isoméricas geométricas, se pretende que todas las formas isoméricas estén incluidas en el alcance de la presente descripción, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma isomérica, por lo que se entiende que no todos los isómeros pueden tener el mismo nivel de actividad.

10 [0248] Se entenderá que las estructuras y otros compuestos descritos en la presente descripción incluyen todos sus isómeros atropicos. También se entenderá que no todos los isómeros atropicos pueden tener el mismo nivel de actividad.

[0249] Tal como se usa en el presente documento, el término «tautómero» es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de
15 una forma isomérica en otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañada de un cambio de enlaces dobles conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautomérico en solución. En soluciones donde es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios
20 factores, que incluyen la temperatura, el disolvente y el pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles mediante tautomerizaciones se denomina «tautomerismo». De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, comúnmente se observan dos. En el tautomerismo de ceto-enol se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. El tautomerismo de cadena en anillo surge como resultado de la
25 reacción del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena de azúcar que reacciona con uno de los grupos hidroxilo (-OH) en la misma molécula para brindarle una forma cíclica (en forma de anillo) tal como lo muestra la glucosa.

[0250] Debe entenderse que los compuestos de la presente descripción pueden representarse como tautómeros diferentes. También debe entenderse que, cuando los
30 compuestos tienen formas tautoméricas, se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas en el alcance de la presente descripción, y la denominación de los

compuestos no excluye ninguna forma de tautómero. Se entenderá que determinados tautómeros pueden tener un nivel de actividad más alto que otros.

[0251] Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio, se denominan «isómeros». Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan «estereoisómeros». Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan «diastereómeros» y los que no son imágenes especulares que pueden superponerse se denominan «enantiómeros». Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está enlazado a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico, y se describe mediante las reglas de secuenciación de R y S de Cahn y Prelog, o mediante la manera en la que la molécula rota el plano de luz polarizada, y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de estos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina «mezcla racémica».

[0252] Los compuestos de la presente descripción pueden tener uno o más centros asimétricos; por lo tanto, esos compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de estos. A menos que se indique de otro modo, se pretende que la descripción o nomenclatura de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluya enantiómeros individuales y mezclas racémicas o de otro tipo de estos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen en la técnica (véase la descripción en el capítulo 4 de «Advanced Organic Chemistry», 4.^a edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo, mediante la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, o mediante la resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la descripción pueden tener centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z). Se entenderá que la presente descripción abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros y geométricos y mezclas de estos que poseen actividad inhibidora de inflamomas.

[0253] Se entenderá que los compuestos con cualquiera de las fórmulas descritas en el

presente documento incluyen los propios compuestos, así como sus sales y sus solvatos, si corresponde. Por ejemplo, puede formarse una sal entre un anión y un grupo con carga positiva (p. ej., amino) en un compuesto sustituido descrito en el presente documento. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, 5 nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato y acetato (p. ej., trifluoroacetato).

[0254] Tal como se usa en el presente documento, la expresión «anión farmacéuticamente aceptable» hace referencia a un anión adecuado para formar una sal 10 farmacéuticamente aceptable. Asimismo, también puede formarse una sal entre un catión y un grupo con carga negativa (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto sustituido descrito en el presente documento. Los cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio y un catión amonio, tal como un ion de tetrametilamonio o ion de dietilamina. Los compuestos sustituidos descritos en el 15 presente documento también incluyen aquellas sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario.

[0255] También se entenderá que los compuestos de la presente descripción, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (la anhidra) o como solvatos con otras moléculas de disolventes. Los ejemplos no 20 taxativos de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no taxativos de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

[0256] Tal como se usa en el presente documento, el término «solvato» significa formas de adición de disolventes que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a captar una 25 relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, y formar de ese modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato; y si el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua conserva su estado molecular como H₂O.

30 [0257] Tal como se usa en el presente documento, el término «análogo» hace referencia a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro, pero difiere apenas en

su composición (tal como en el reemplazo de un átomo con un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional particular, o el reemplazo de un grupo funcional con otro grupo funcional). Por lo tanto, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en su función y aspecto, pero no en su estructura ni origen, al compuesto de referencia.

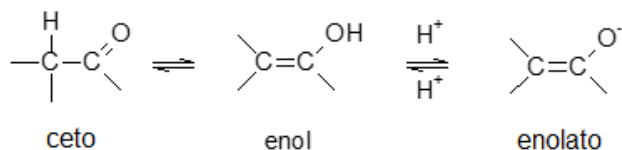
[0258] Tal como se usa en el presente documento, el término «derivado» hace referencia a compuestos que tienen una estructura de núcleo común y se sustituyen con varios grupos, tal como se describe en el presente documento.

[0259] También se entenderá que determinados compuestos con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Un solvato farmacéuticamente aceptable adecuado es, por ejemplo, un hidrato tal como un hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato. Se entenderá que la descripción abarca todas aquellas formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de inflamasomas.

[0260] También se entenderá que determinados compuestos con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento pueden presentar polimorfismo, y que la descripción abarca todas esas formas, o mezclas de estas, que poseen actividad inhibidora de inflamasomas. Por lo general, se sabe que los materiales cristalinos pueden analizarse mediante el uso de técnicas convencionales tales como el análisis de difracción de rayos X en polvo, la calorimetría diferencial de barrido, el análisis gravimétrico térmico, la espectroscopía de transformada de Fourier infrarroja de reflectancia difusa (DRIFT, por su sigla en inglés), la espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR, por su sigla en inglés) y la espectroscopía por resonancia magnética nuclear en estado sólido y/o en solución. El contenido de agua de esos materiales cristalinos puede determinarse mediante análisis de Karl Fischer.

[0261] Los compuestos con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento pueden existir en varias formas tautoméricas diferentes y referencias a los compuestos con la Fórmula (I) para incluir todas esas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de las diversas formas tautoméricas y solo se describe o se muestra una específicamente, igual están abarcadas todas las demás por la Fórmula (I). Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen formas ceto, enol y enolato,

como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más adelante), imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol y nitro/aci-nitro.



- 5 [0262] Los compuestos con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento pueden administrarse en forma de profármaco que se descompone en el cuerpo humano o de un animal para liberar un compuesto de la descripción. Puede usarse un profármaco para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la descripción. Puede formarse un profármaco
- 10 cuando el compuesto de la descripción contiene un grupo o sustituyente adecuado al que puede unirse un grupo que modifica las propiedades. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados que contienen sustituyentes alquilo o acilo escindibles in vivo en el grupo éster o amida en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento.
- [0263] Por consiguiente, la presente descripción incluye aquellos compuestos con
- 15 cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, tal como se definió anteriormente en el presente documento, cuando se vuelven disponibles mediante síntesis orgánica y cuando se vuelven disponibles dentro del cuerpo humano o de un animal por medio de la escisión de un profármaco de estos. Por consiguiente, la presente descripción incluye aquellos compuestos con cualquiera de las fórmulas descritas en el
- 20 presente documento que se producen por medios sintéticos orgánicos y también los compuestos que se producen en el cuerpo humano o de un animal mediante el metabolismo de un compuesto precursor, es decir, un compuesto con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.
- 25 [0264] Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento es aquel que, según el criterio médico razonable, es adecuado para la administración al cuerpo humano o de un animal sin actividades farmacológicas inconvenientes y sin toxicidad indebida. Se han descrito varias formas de profármacos, por ejemplo, en los siguientes documentos: a)

Methods in Enzymology, tomo 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); c) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 «Design and Application of Pro-drugs», de H. Bundgaard p. 113-191 (1991); d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984); g) T. Higuchi y V. Stella, «Pro-Drugs as Novel Delivery Systems», A.C.S. Symposium Series, tomo 14; y h) E. Roche (editor), «Bioreversible Carriers in Drug Design», Pergamon Press, 1987.

5 [0265] Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento que posee un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter escindible in vivo de este. Un éster o éter escindible in vivo de un compuesto con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter

15 farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o de un animal para producir el compuesto hidroxilo original. Los grupos que forman ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (que incluyen ésteres cíclicos fosforamídicos). Otros grupos que forman ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un

20 grupo hidroxilo incluyen grupos alcanoilo C₁-C₁₀ tales como acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos, grupos alcóxicarbonilo C₁-C₁₀ tales como grupos etóxicarbonilo, N,N-(alquilo C₁-C₆)₂carbamoilo, 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes del anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo,

25 morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(alquilo C₁-C₄)piperazin-1-ilmetilo. Los grupos que forman éteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos α -aciloxialquilo tales como grupos acetoximetilo y pivaloiloiloximetilo.

[0266] Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento que posee un grupo

30 carboxilo es, por ejemplo, una amida escindible in vivo de este, por ejemplo, una amida formada con una amina tal como amoníaco, una alquilamina C₁₋₄ tal como metilamina,

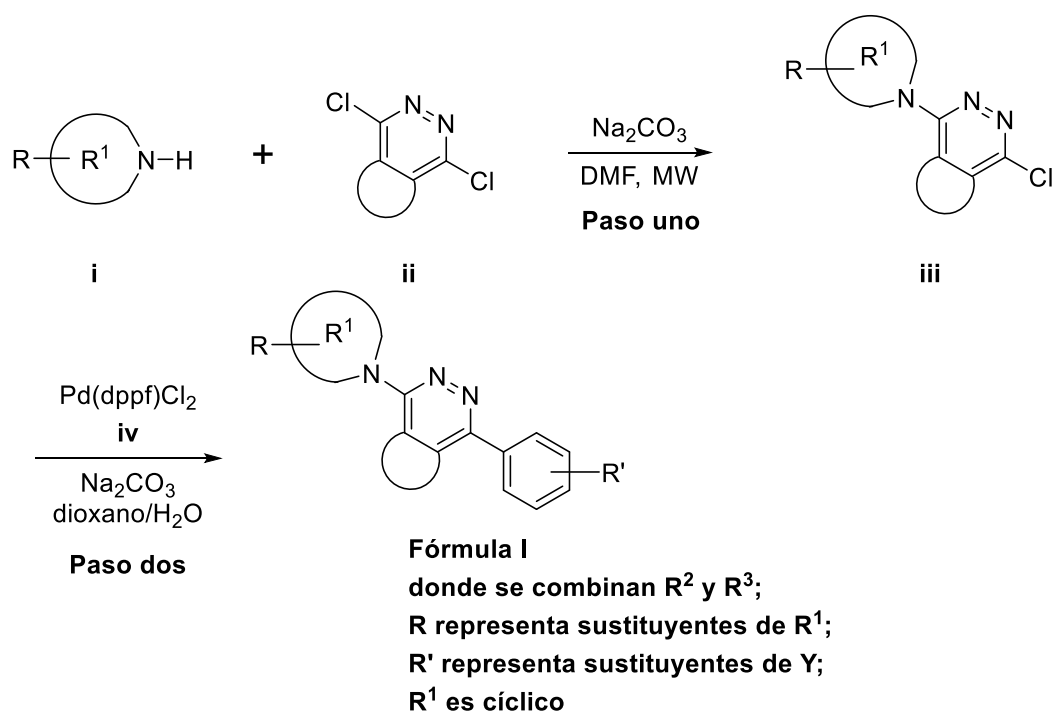
una (alquilo C₁-C₄)₂-amina tal como dimetilamina, N-etil-N-metilamina o dietilamina, una alcoxi C₁-C₄-alquilamina C₂-C₄ tal como 2-metoxietilamina, una fenil-alquilamina C₁-C₄ tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de esta.

[0267] Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento que posee un grupo amino es, por ejemplo, un derivado de amida escindible *in vivo* de este. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo, una amida formada con grupos alcanilo C₁-C₁₀ tales como acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos. Los ejemplos de sustituyentes del anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(alquilo C₁-C₄)piperazin-1-ilmetilo.

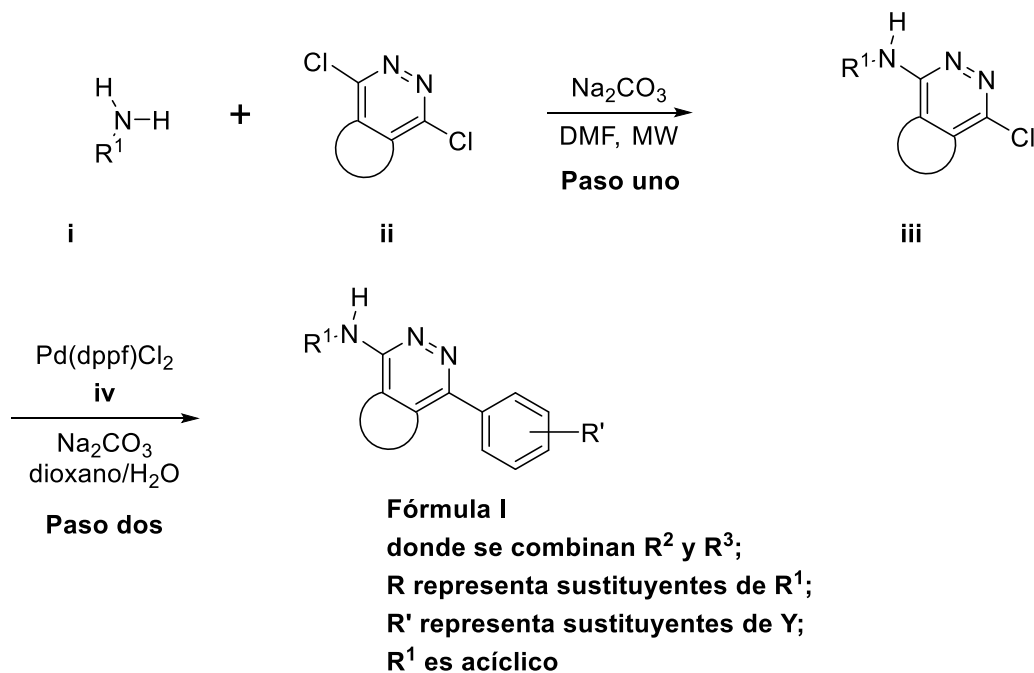
[0268] Los efectos *in vivo* de un compuesto con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento pueden ejercerse, en parte, mediante uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o de un animal después de la administración de un compuesto con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento. Tal como se indicó anteriormente en el presente documento, los efectos *in vivo* de un compuesto con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento también pueden ejercerse mediante el metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

[0269] Una vía general adecuada para la preparación de un compuesto de la solicitud puede describirse en el **Esquema 1** y el **Esquema 1A** del presente documento.

Esquema 1



Esquema 1A



5 Los ejemplos que se presentan en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, se sintetizan de acuerdo con el procedimiento general que se presenta en el **Esquema 1** y el **Esquema 1A**. El paso uno implica una reacción de S_NAr entre una amina (i) y un dicloruro de arilo (ii), para proporcionar el producto intermedio cloroarilo objetivo

(iii). El paso dos implica el acoplamiento cruzado entre el producto intermedio (iii) y los ácidos borónicos o boronatos **iv** deseados para generar el compuesto deseado con la Fórmula I. Las aminas (i), los dicloruros de arilo (ii) y los ácidos borónicos o boronatos (iv) están disponibles en el mercado o son conocidos en la literatura química, a menos que se indique de otro modo.

Ensayos biológicos

[0270] Los compuestos diseñados, seleccionados y/u optimizados mediante los métodos descritos anteriormente, una vez que se producen, pueden caracterizarse mediante el uso de diversos ensayos conocidos por las personas expertas en la técnica para determinar si los compuestos presentan actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas pueden caracterizarse mediante ensayos convencionales, que incluyen de modo no taxativo los ensayos que se describirán más adelante, para determinar si tienen una actividad prevista, actividad de unión y/o especificidad de unión.

[0271] Además, pueden usarse exámenes de alto rendimiento para acelerar el análisis mediante el uso de esos ensayos. En consecuencia, es posible examinar rápidamente las moléculas descritas en el presente documento en busca de actividad, mediante el uso de métodos conocidos en la técnica. Las metodologías generales para realizar exámenes de alto rendimiento se describen, por ejemplo, en Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; y en la patente estadounidense n.º 5 763 263. Los ensayos de alto rendimiento pueden utilizar una o más técnicas de ensayo diferentes que incluyen, de modo no taxativo, las que se describirán más adelante.

[0272] Diversos ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden ser adecuados para detectar el efecto de los compuestos de la presente descripción. Estos ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden incluir, de modo no taxativo, ensayos de actividad enzimática, ensayos de cambio de movilidad de carácter electroforético, ensayos de genes indicadores, ensayos de viabilidad celular *in vitro* y los ensayos descritos en el presente documento.

[0273] En algunas modalidades, el ensayo biológico es un ensayo de NLRP3 en PBMC. En algunas modalidades, las PBMC y las células se centrifugaron y se volvieron a suspender en medio. A continuación, se puede realizar el recuento de células y colocarlas en placas de pocillos, tras lo cual sigue la incubación. En algunas

modalidades, luego se pueden preparar medios de ensayo y se centrifugaron las PBMC, se pueden aspirar los medios que contienen suero y luego se pueden añadir los medios de ensayo + LPS. En algunas modalidades, se pueden agregar medios de ensayo sin LPS a los pocillos de control.

5 [0274] En algunas modalidades, las células del ensayo de NLRP3 en PBMC se cebaron y se puede preparar una curva de respuesta a la concentración (p. ej., compuesto de prueba 1000X en DMSO al 100 %), tras lo cual sigue la incubación. En algunas modalidades, luego las células pueden estimularse y las placas pueden centrifugarse, tras lo cual sigue la transferencia a una placa de almacenamiento de pocillos limpios para
10 la medición de citocinas (p. ej., mediante el uso de la plataforma de mesoescala).

[0275] En algunas modalidades, el ensayo biológico es un ensayo de sangre entera humana. En algunas modalidades, la sangre puede recolectarse y cebarse. En algunas modalidades, se puede realizar la activación de NLRP3 y centrifugar las placas. En algunas modalidades, se pueden analizar los niveles de IL-1 β en el sobrenadante (p. ej.,
15 mediante el uso de un ensayo de descubrimiento de mesoescala (MSD K151TUK) de acuerdo con las instrucciones de fábrica).

[0276] En algunas modalidades, el ensayo biológico se describirá en los ejemplos del presente documento.

20 **Composiciones farmacéuticas**

[0277] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción como un ingrediente activo. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de cada una de
25 las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal o un solvato de este, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o la Tabla 2.

[0278] En algunas modalidades de la presente descripción, la composición farmacéutica
30 comprende un compuesto con la Fórmula I tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0279] En algunas modalidades de la presente descripción, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula I', tal como se describe en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 [0280] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula I'' tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0281] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula II tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 [0282] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula II-a tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 [0283] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula II-b tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0284] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula II-c tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 [0285] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula II-d tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0286] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula II-e tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 [0287] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula II-f tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 [0288] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula II-g tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0289] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto

con la Fórmula II-h tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0290] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula II-i tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0291] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula II-j tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0292] Los compuestos de la presente descripción pueden formularse para administración oral en formas tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Los compuestos de la presente descripción también pueden formularse para administración intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, tópica, subcutánea, intramuscular o transdérmica (p. ej., parche), en todos los casos mediante el uso de formas muy conocidas por las personas expertas en la técnica farmacéutica.

[0293] La formulación de la presente descripción puede estar en forma de una solución acuosa que comprende un vehículo acuoso. El componente de vehículo acuoso puede comprender agua y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables adecuados incluyen los que se seleccionan dentro del grupo que consiste en un agente potenciador de la solubilidad, agente quelante, conservante, agente de tonicidad, agente de viscosidad/suspensión, agente de amortiguación y agente modificador del pH, y una mezcla de estos.

[0294] Puede usarse cualquier agente potenciador de la solubilidad adecuado. Los ejemplos de un agente potenciador de la solubilidad incluyen ciclodextrina, tales como las seleccionadas dentro del grupo que consiste en hidroxipropil- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina metilada al azar, β -ciclodextrina etilada, triacetil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina peracetilada, carboximetil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-3-(trimetilamonio)propil- β -ciclodextrina, glucosil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfatada (S- β -CD), maltosil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfobutil éter, β -ciclodextrina ramificada, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, γ -ciclodextrina metilada al azar y

trimetil- γ -ciclodextrina, y mezclas de estas.

[0295] Puede usarse cualquier agente quelante adecuado. Los ejemplos de un agente quelante adecuado incluyen los seleccionados dentro del grupo que consiste en ácido etilendiaminotetraacético y sales metálicas de este, edetato disódico, edetato trisódico y edetato tetrasódico, y mezclas de estos.

[0296] Se puede utilizar cualquier conservante adecuado. Los ejemplos de un conservante incluyen los seleccionados dentro del grupo que consiste en sales de amonio cuaternario tales como haluros de benzalconio (preferentemente, cloruro de benzalconio), gluconato de clorhexidina, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de bencilo, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, neodecanoato de fenilmercurio, mertiolato, metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, p-hidroxibenzoato de etilo, biguanida de propilaminopropilo y p-hidroxibenzoato de butilo, y ácido sórbico, y mezclas de estos.

[0297] El vehículo acuoso también puede incluir un agente de tonicidad para ajustar la tonicidad (presión osmótica). El agente de tonicidad puede seleccionarse dentro del grupo que consiste en un glicol (tal como propilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol), glicerol, dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio y cloruro de sodio, y una mezcla de estos.

[0298] El vehículo acuoso también puede contener un agente de viscosidad/suspensión.

Los agentes de viscosidad/suspensión adecuados incluyen los seleccionados dentro del grupo que consiste en derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicoles (tales como polietilenglicol 300, polietilenglicol 400), carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros de ácido acrílico reticulados (carbómeros), tales como polímeros de ácido acrílico reticulados con polialquénil éteres o divinilglicol (Carbopoles, tales como Carbopol 934, Carbopol 934P, Carbopol 971, Carbopol 974 y Carbopol 974P), y una mezcla de estos.

[0299] Para ajustar la formulación a un pH aceptable (normalmente, un intervalo de pH de alrededor de 5,0 a alrededor de 9,0, más preferentemente de alrededor de 5,5 a alrededor de 8,5, particularmente de alrededor de 6,0 a alrededor de 8,5, de alrededor de 7,0 a alrededor de 8,5, de alrededor de 7,2 a alrededor de 7,7, de alrededor de 7,1 a alrededor de 7,9, o de alrededor de 7,5 a alrededor de 8,0), la formulación puede

contener un agente modificador del pH. El agente modificador del pH es normalmente un ácido mineral o una base de hidróxido metálico, seleccionados dentro del grupo de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico, y mezclas de estos, y preferentemente hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico. Estos agentes modificadores de pH ácidos y/o básicos se agregan para ajustar la formulación al intervalo de pH aceptable objetivo. Por lo tanto, es posible que no sea necesario usar tanto el ácido como la base; dependiendo de la formulación, la adición del ácido o de la base puede ser suficiente para llevar la mezcla al intervalo de pH deseado.

[0300] El vehículo acuoso también puede contener un agente de amortiguación para estabilizar el pH. Cuando se usa, el agente de amortiguación se selecciona dentro del grupo que consiste en un agente de amortiguación de fosfato (tal como dihidrógeno fosfato de sodio e hidrógeno fosfato de disodio), un agente de amortiguación de borato (tal como ácido bórico o sales de este, incluido el tetraborato de disodio), un agente de amortiguación de citrato (tal como ácido cítrico o sales de este, incluido el citrato de sodio), y ácido ϵ -aminocaproico, y mezclas de estos.

[0301] La formulación puede comprender además un agente humectante. Las clases adecuadas de agentes humectantes incluyen los seleccionados dentro del grupo que consiste en copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno (poloxámeros), éteres polietoxilados de aceites de ricino, ésteres de sorbitán polioxietilenados (polisorbatos), polímeros de octilfenol oxietilado (tiloxapol), estearato de polioxilo 40, ésteres de glicol de ácidos grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ésteres grasos de sacarosa y ésteres grasos de polioxietileno, y mezclas de estos.

[0302] Por lo general, las composiciones orales incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible farmacéuticamente aceptable. Pueden estar contenidas en cápsulas de gelatina o en comprimidos. A los efectos de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas. Las composiciones orales también pueden prepararse mediante el uso de un vehículo fluido para utilizar como enjuague bucal, donde el compuesto en el vehículo fluido se aplica oralmente y se utiliza como enjuague y se expectora o se traga. Se pueden incluir agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes como parte de la composición. Los comprimidos, las píldoras, las cápsulas,

las pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como un dióxido de silicio coloidal; un agente endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

[0303] De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la descripción, tal como se definió anteriormente en el presente documento, o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0304] Las composiciones de la descripción pueden tener una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, tal como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, tal como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración mediante inhalación (por ejemplo, tal como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración mediante insuflación (por ejemplo, tal como un polvo finamente dividido) o para la administración parenteral (por ejemplo, tal como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

[0305] Las composiciones de la descripción pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales mediante el uso de excipientes farmacéuticos convencionales, muy conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, aromatizantes y/o conservantes.

[0306] Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción para su uso terapéutico es una cantidad suficiente para tratar o prevenir una afección relacionada con inflamomas a la que se hace referencia en el presente documento, ralentizar su avance y/o reducir los síntomas asociados con la afección.

[0307] Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción para su uso terapéutico es una cantidad suficiente para tratar una afección relacionada con inflamasomas a la que se hace referencia en el presente documento, ralentizar su avance y/o reducir los síntomas asociados con la afección.

- 5 [0308] El tamaño de la dosis con fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto con la Fórmula (I) variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente, y la vía de administración, de acuerdo con principios conocidos de la medicina.

10 **Métodos de uso**

[0309] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para la modulación de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 15 [0310] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para la modulación de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- [0311] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para la
20 inhibición de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- [0312] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para la
25 inhibición de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- [0313] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el
tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno inhibido por NLRP3, tal
como se describe en el presente documento, en un sujeto que lo necesita, que
30 comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una

composición farmacéutica de la presente descripción.

[0314] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno descrito en el presente documento en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0315] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno inhibido por NLRP3, tal como se describe en el presente documento, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0316] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno descrito en el presente documento en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0317] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o un trastorno que involucra la actividad de NLRP3.

[0318] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o un trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad del injerto contra el hospedador, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que porta una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

[0319] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o un trastorno del sistema nervioso central, una

enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra el hospedador, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que tiene una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

5 [0320] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un método para el tratamiento de una inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o un trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad del injerto contra el hospedador, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que tiene una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

15 [0321] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un método para el tratamiento o la prevención de la inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o un trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad del injerto contra el hospedador, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que tiene una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de

un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

5 [0322] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un método para el tratamiento de la inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o un trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad del injerto contra el hospedador, alodinia o una enfermedad
10 relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que tiene una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

15 [0323] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el uso en la modulación de la actividad de NLRP3 (p. ej., *in vitro* o *in vivo*).

[0324] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en
20 la inhibición de la actividad de NLRP3 (p. ej., *in vitro* o *in vivo*).

[0325] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el uso en la modulación de NLRP3 (p. ej., *in vitro* o *in vivo*).

[0326] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en
25 la inhibición de NLRP3 (p. ej., *in vitro* o *in vivo*).

[0327] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso como un antagonista para NLRP3 (p. ej., *in vitro* o *in vivo*).

30 [0328] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el uso en el

tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento.

[0329] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento.

[0330] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad de NLRP3 (p. ej., in vitro o in vivo).

[0331] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de NLRP3 (p. ej., in vitro o in vivo).

[0332] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para la modulación de NLRP3 (p. ej., in vitro o in vivo).

[0333] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para la inhibición de NLRP3 (p. ej., in vitro o in vivo).

[0334] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento.

[0335] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento.

[0336] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la modulación de la actividad de NLRP3 (p. ej., in vitro o in vivo).

[0337] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la inhibición de la actividad de NLRP3 (p. ej., in vitro o in vivo).

5 [0338] En algunos aspectos, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la modulación de NLRP3 (p. ej., in vitro o in vivo).

[0339] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la inhibición de NLRP3 (por ejemplo, in vitro o in vivo).

10 [0340] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento.

15 [0341] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que se describe en el presente documento.

[0342] La eficacia de los compuestos de la descripción puede determinarse mediante ensayos/modelos de enfermedades aceptados por la industria de acuerdo con las prácticas estándar para dilucidarlos, que se describen en la técnica y se encuentran en
20 el conocimiento general actual.

[0343] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno se asocia a la actividad involucrada de NLRP3.

[0344] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o un trastorno
25 del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad del injerto contra el hospedador, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3.

30 [0345] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es inflamación.

[0346] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad

autoinmunitaria.

[0347] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es un cáncer.

[0348] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una infección.

[0349] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o un
5 trastorno del sistema nervioso central.

[0350] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad metabólica.

[0351] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad cardiovascular.

10 [0352] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad respiratoria.

[0353] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad renal.

[0354] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad hepática.

15 [0355] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad ocular.

[0356] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad de la piel.

[0357] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad linfática.

20 [0358] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad reumática.

[0359] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad psicológica.

[0360] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es la enfermedad del injerto
25 contra el hospedador.

[0361] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es alodinia.

[0362] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad relacionada con NLRP3.

[0363] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una inflamación, una
30 enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o un trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad

cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad del injerto contra el hospedador, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que porta una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

[0364] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno del sistema nervioso central es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple.

[0365] En algunas modalidades, la enfermedad respiratoria es asma resistente a los esteroides.

[0366] En algunas modalidades, la enfermedad respiratoria es asma grave resistente a los esteroides.

[0367] En algunas modalidades, la enfermedad renal es una enfermedad renal aguda, una enfermedad renal crónica o una enfermedad renal rara.

[0368] En algunas modalidades, la enfermedad de la piel es psoriasis, hidradenitis supurativa (HS) o dermatitis atópica.

[0369] En algunas modalidades, la enfermedad reumática es dermatomiositis, enfermedad de Still o artritis idiopática juvenil.

[0370] En algunas modalidades, la enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que tiene una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3 es el síndrome autoinflamatorio asociado con la criopirina.

[0371] En algunas modalidades, el síndrome autoinflamatorio asociado con la criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, el síndrome de Muckle-Wells o la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.

Vías de administración

[0372] Los compuestos de la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden administrarse de manera individual como una terapia única o pueden administrarse junto con otra u otras sustancias y/o tratamientos. Ese tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, secuencial

o separada de los componentes individuales del tratamiento.

[0373] Por ejemplo, la eficacia terapéutica puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante por sí solo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero, en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico general para el individuo). De manera alternativa, a modo de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un individuo puede aumentar mediante la administración de un compuesto con la Fórmula (I) con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico.

[0374] En los casos en que el compuesto de la presente descripción se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, el compuesto de la descripción no necesita administrarse por la misma vía que otros agentes terapéuticos y puede, debido a las diferentes características físicas y químicas, administrarse por una vía diferente. Por ejemplo, el compuesto de la descripción puede administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre de este, mientras que el otro agente terapéutico puede administrarse por vía intravenosa. La administración inicial puede realizarse de acuerdo con los protocolos establecidos conocidos en la técnica y, en función de los efectos observados, el médico experto puede modificar la dosificación, los modos de administración y los momentos de administración.

[0375] La elección particular de otro agente terapéutico dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y su criterio sobre el estado del individuo y el protocolo de tratamiento adecuado. De acuerdo con este aspecto de la descripción, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que está involucrada la actividad de inflamomas, que comprende un compuesto de la descripción, tal como se definió anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente adecuado.

[0376] De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un adecuado, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0377] También se aplican cualquiera de las modalidades alternativas de macromoléculas de la presente descripción descritas en el presente documento a

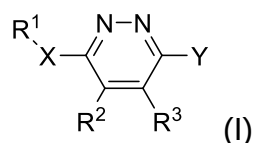
cualquiera de los elementos de composición farmacéutica, proceso, método, uso, medicamento y fabricación de la presente descripción.

[0378] Los compuestos de la descripción o las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos pueden administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, ya sea por vía sistémica/periférica o tópica (es decir, en el sitio de acción deseado).

[0379] Las vías de administración incluyen, de modo no taxativo, oral (p. ej., mediante ingesta); bucal; sublingual; transdérmica (incluso, p. ej., mediante un parche, apósito, etc.); transmucosa (incluso, p. ej., mediante un parche, apósito, etc.); intranasal (p. ej., mediante aerosol nasal); ocular (p. ej., mediante gotas para los ojos); pulmonar (p. ej., mediante terapia de inhalación o insuflación mediante el uso, p. ej., a través de un aerosol, p. ej., a través de la boca o nariz); rectal (p. ej., mediante supositorio o enema); vaginal (p. ej., mediante pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, lo cual incluye la subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbitaria, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

Ejemplos de modalidades

[0380] Ejemplo de modalidad 1. Un compuesto con la Fórmula (I)



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es N(R^a), O, S o C(R^b)(R^c);

R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R^a se cicla con R¹ para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R^c es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

o R^b y R^c , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_8 ;

Y es cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6 , haloalquilos C_1-C_6 , cicloalquilos C_3-C_8 , heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C_5-C_{10} , heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^5)(R^6)$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$;

R^1 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} , heteroarilo de 5 a 9 miembros, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$ o $-R^4P(O)(R^5)_2$ donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} , heteroarilo de 5 a 9 miembros, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$, donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6 , halos o haloalquilos C_1-C_6 ;

R^3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} , heteroarilo de 5 a 9 miembros, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$, donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6 , halos o haloalquilos C_1-C_6 ; o

R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a} ;

5 R^{2a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halo o haloalquilo C_1-C_6 ;

R^4 está ausente, es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

10 R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

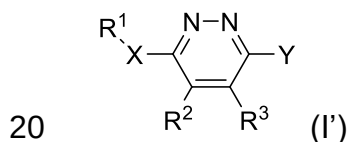
R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

15 R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros; y

t es 1 o 2;

con la condición de que R^1 no sea alquilo C_2 o C_4 sustituido con morfolinilo.

[0381] Ejemplo de modalidad 2. Un compuesto con la Fórmula (I')



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es N(R^a), O, S o C(R^b)(R^c);

25 R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R^a se cicla con R^1 para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^c es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

o R^b y R^c , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-

C₈;

Y es cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C₅-C₁₀, heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) o -R⁴P(O)(R⁵)₂ donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a};

R^{2a} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo o haloalquilo C₁-C₆;

R⁴ está ausente, es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

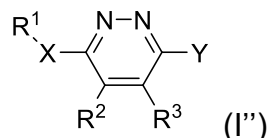
R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros; y

t es 1 o 2;

con la condición de que R^1 no sea alquilo C_2 o C_4 sustituido con morfolinilo.

5 [0382] Ejemplo de modalidad 3. Un compuesto con la Fórmula (I'')



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es $N(R^a)$, O , S o $C(R^b)(R^c)$;

10 R^a es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R^a se cicla con R^1 para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

R^c es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

15 o R^b y R^c , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3 - C_8 ;

Y es cicloalquilo C_3 - C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C_3 - C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido

20 con uno o más alquilos C_1 - C_6 , haloalquilos C_1 - C_6 , cicloalquilos C_3 - C_8 , heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C_5 - C_{10} , heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^5)(R^6)$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$;

25 R^1 es alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} , heteroarilo de 5 a 9 miembros, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$ o $-R^4P(O)(R^5)_2$ donde el alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido

con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

- 5 R^2 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} , heteroarilo de 5 a 9 miembros, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$, donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6 , halos o haloalquilos C_1-C_6 ;
- 10 R^3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} , heteroarilo de 5 a 9 miembros, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$, donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6 , halos o haloalquilos C_1-C_6 ;
- 15

R^4 está ausente, es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

- 20 R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

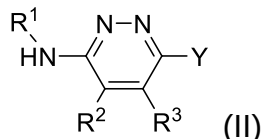
R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

- 25 R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros; y

t es 1 o 2;

con la condición de que R^1 no sea alquilo C_2 o C_4 sustituido con morfolinilo.

- [0383] Ejemplo de modalidad 4. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde el compuesto tiene la fórmula (II):
- 30



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Y es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilos $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilos $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos $\text{C}_5\text{-C}_{10}$, heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, $-\text{R}^4\text{OR}^5$, $-\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{R}^4\text{SR}^6$, $-\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{R}^4\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{R}^4\text{S}(\text{O})_t\text{R}^5$, $-\text{R}^4\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{R}^4\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^8)$, $-\text{R}^4\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)_2$ o $-\text{R}^4\text{SF}_5$;

R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo $\text{C}_5\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5 a 9 miembros, $-\text{R}^4\text{SR}^6$, $-\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{R}^4\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{R}^4\text{S}(\text{O})_t\text{R}^5$, $-\text{R}^4\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{R}^4\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^8)$ o $-\text{R}^4\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)_2$ donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo más, $-\text{R}^4\text{OR}^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo $\text{C}_5\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5 a 9 miembros, $-\text{R}^4\text{OR}^5$, $-\text{R}^4\text{SR}^6$, $-\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{R}^4\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{R}^4\text{S}(\text{O})_t\text{R}^5$, $-\text{R}^4\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{R}^4\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^8)$, $-\text{R}^4\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)_2$ o $-\text{R}^4\text{SF}_5$, donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos $\text{C}_1\text{-C}_6$, halos o haloalquilos $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo $\text{C}_5\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5 a 9 miembros, $-\text{R}^4\text{OR}^5$, $-\text{R}^4\text{SR}^6$, $-\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{R}^4\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{R}^4\text{S}(\text{O})_t\text{R}^5$, $-\text{R}^4\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{R}^4\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_t(\text{R}^8)$, $-\text{R}^4\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)_2$ o $-\text{R}^4\text{SF}_5$, donde el alquilo

C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆; o

R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a};

R^{2a} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo o haloalquilo C₁-C₆;

R⁴ está ausente, es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R⁷ y R⁸, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros; y

t es 1 o 2;

con la condición de que R¹ no sea alquilo C₂ o C₄ sustituido con morfolinilo.

[0384] Ejemplo de modalidad 5. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde X es N(R^a), O, S o C(R^b)(R^c).

[0385] Ejemplo de modalidad 6. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde X es N(R^a).

[0386] Ejemplo de modalidad 7. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde X es NH.

[0387] Ejemplo de modalidad 8. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde X es N(alquilo C₁-C₆).

[0388] Ejemplo de modalidad 9. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^a es H.

[0389] Ejemplo de modalidad 10. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de

modalidades anteriores, donde R^a es metilo.

[0390] Ejemplo de modalidad 11. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵.

[0391] Ejemplo de modalidad 12. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵.

[0392] Ejemplo de modalidad 13. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde Y es piperidinilo sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵.

[0393] Ejemplo de modalidad 14. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde Y es arilo C₅-C₁₀ sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵.

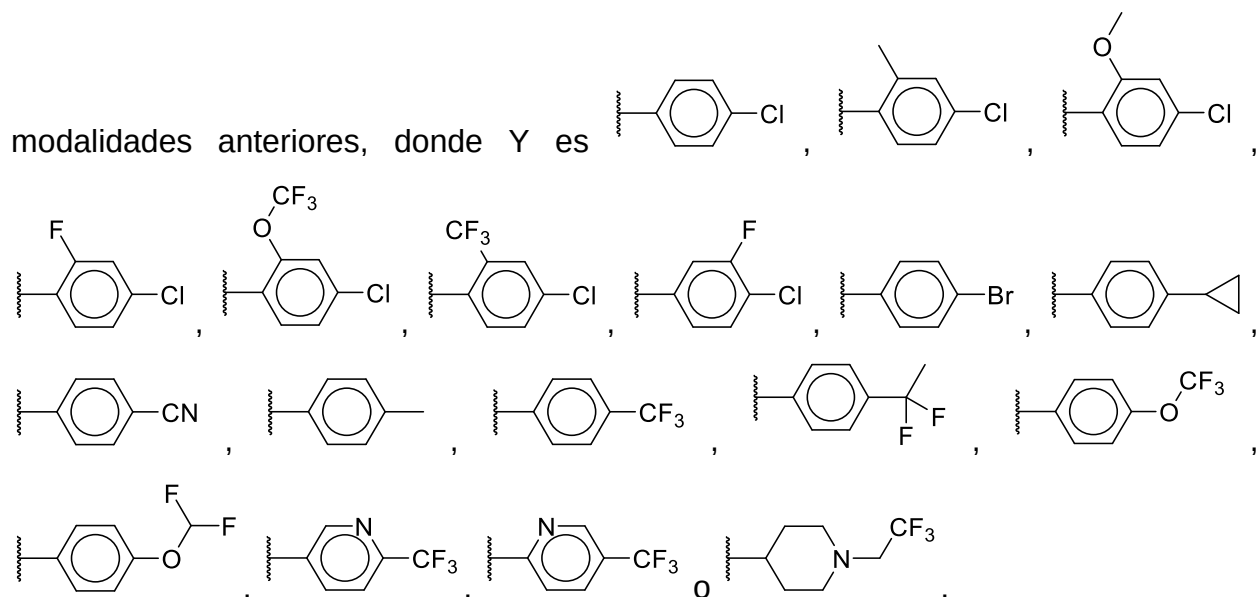
[0394] Ejemplo de modalidad 15. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde Y es fenilo sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵.

[0395] Ejemplo de modalidad 16. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde Y es fenilo sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵, donde al menos una sustitución tiene lugar en la posición para del anillo fenilo.

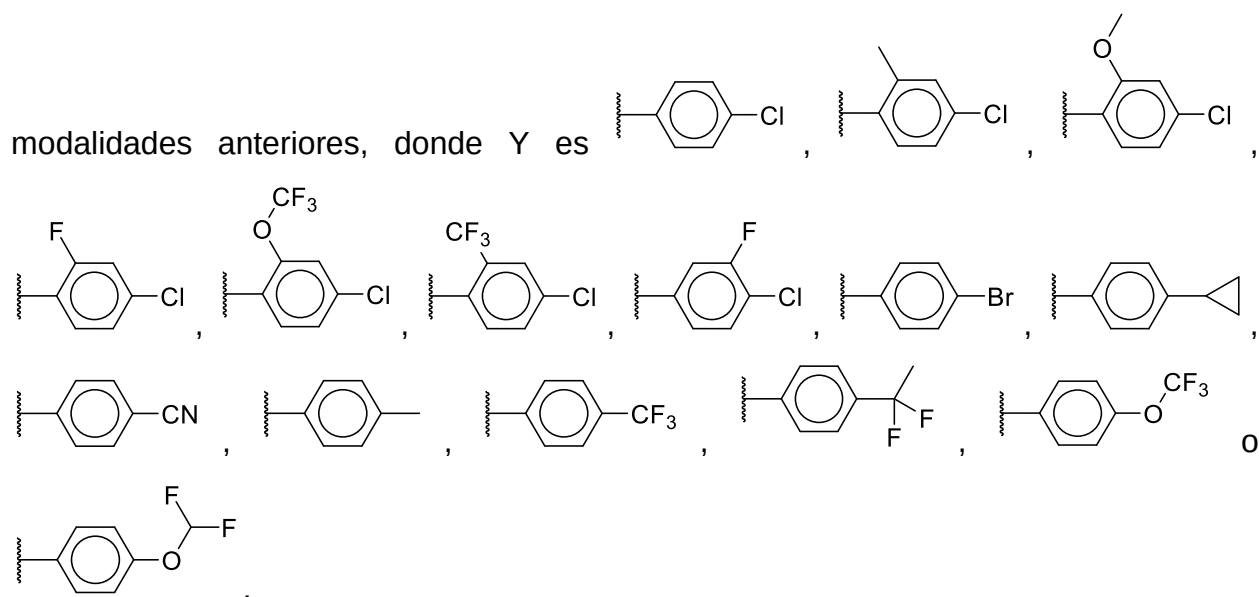
[0396] Ejemplo de modalidad 17. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde Y es fenilo sustituido en la posición para del anillo fenilo con alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano o -R⁴OR⁵.

[0397] Ejemplo de modalidad 18. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde Y es fenilo sustituido con dos alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos o -R⁴OR⁵, donde al menos una sustitución tiene lugar en la posición para del anillo fenilo.

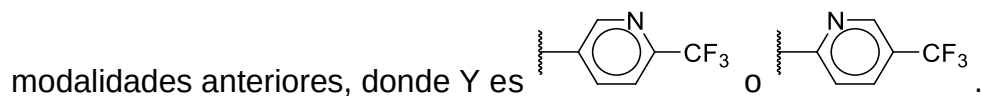
[0398] Ejemplo de modalidad 19. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de



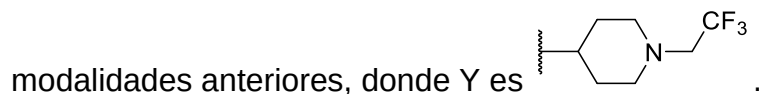
5 [0399] Ejemplo de modalidad 20. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de



10 [0400] Ejemplo de modalidad 21. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de



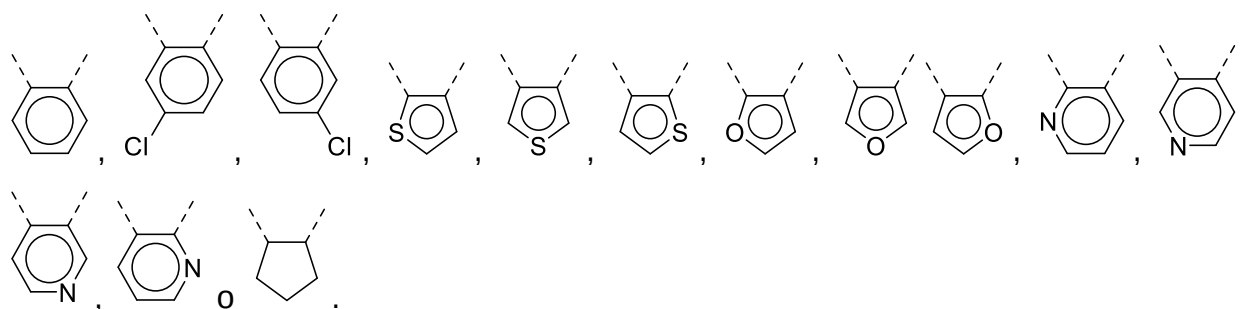
[0401] Ejemplo de modalidad 22. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de



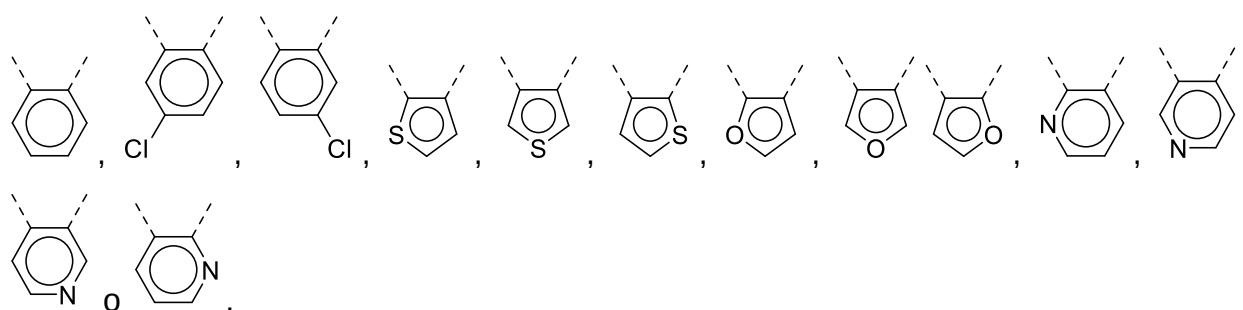
[0402] Ejemplo de modalidad 23. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de

15 modalidades anteriores, donde R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

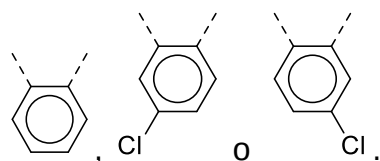
- [0403] Ejemplo de modalidad 24. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^2 es hidrógeno.
- [0404] Ejemplo de modalidad 25. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^2 es alquilo C_1-C_6 .
- 5 [0405] Ejemplo de modalidad 26. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^2 es metilo.
- [0406] Ejemplo de modalidad 27. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .
- [0407] Ejemplo de modalidad 28. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de
10 modalidades anteriores, donde R^3 es hidrógeno.
- [0408] Ejemplo de modalidad 29. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^3 es alquilo C_1-C_6 .
- [0409] Ejemplo de modalidad 30. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^3 es metilo.
- 15 [0410] Ejemplo de modalidad 31. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a} .
- 20 [0411] Ejemplo de modalidad 32. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^{2a} es hidrógeno o halo.
- [0412] Ejemplo de modalidad 33. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^{2a} es hidrógeno.
- [0413] Ejemplo de modalidad 34. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de
25 modalidades anteriores, donde R^{2a} es halo.
- [0414] Ejemplo de modalidad 35. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^{2a} es Cl.
- [0415] Ejemplo de modalidad 36. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de
30 modalidades anteriores, donde R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman



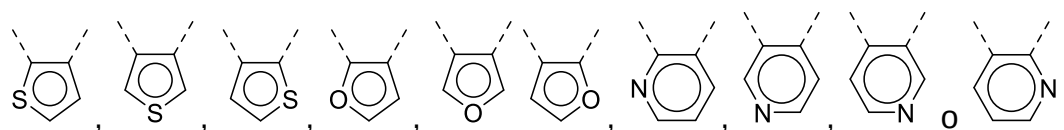
[0416] Ejemplo de modalidad 37. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman



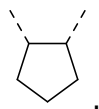
[0417] Ejemplo de modalidad 38. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman



[0418] Ejemplo de modalidad 39. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman



[0419] Ejemplo de modalidad 40. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman



[0420] Ejemplo de modalidad 41. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^1 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} , heteroarilo de 5 a 9 miembros, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$ donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

[0421] Ejemplo de modalidad 42. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^1 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 está opcionalmente sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

[0422] Ejemplo de modalidad 43. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

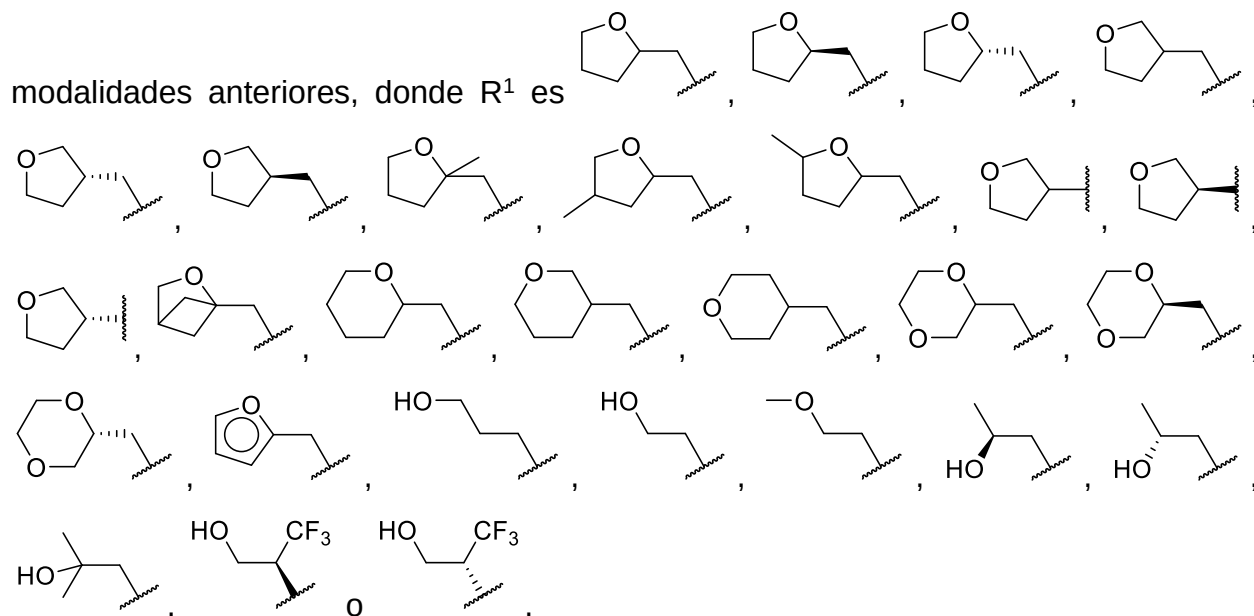
[0423] Ejemplo de modalidad 44. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^1 es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

[0424] Ejemplo de modalidad 45. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^1 es heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros

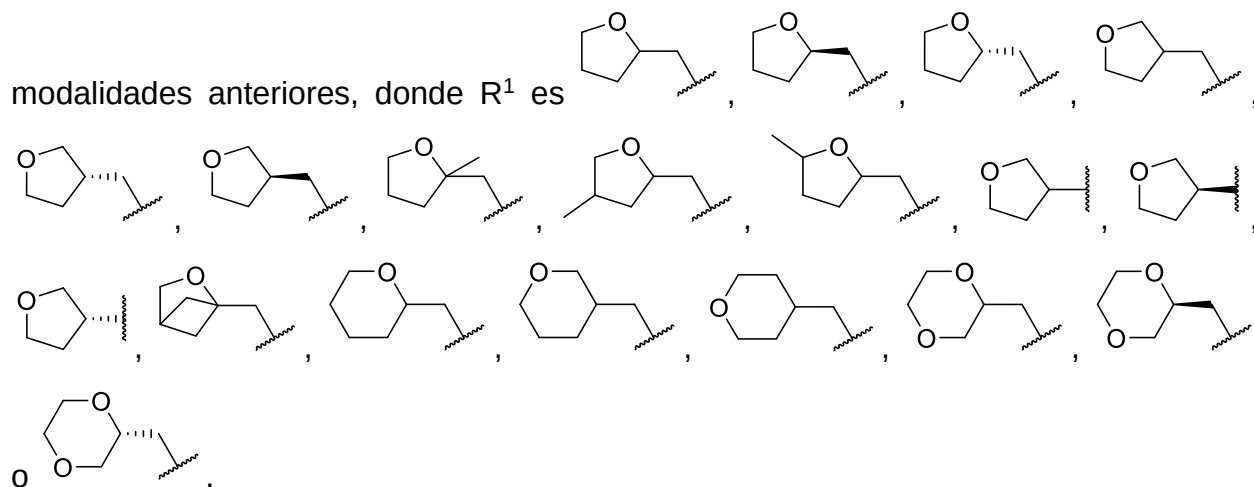
opcionalmente sustituido, un arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

[0425] Ejemplo de modalidad 46. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R¹ es alquilo C₁-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un -R⁴OR⁵ más.

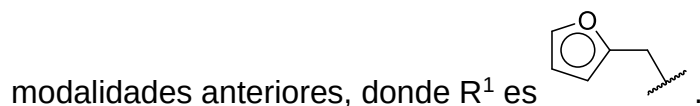
[0426] Ejemplo de modalidad 47. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de



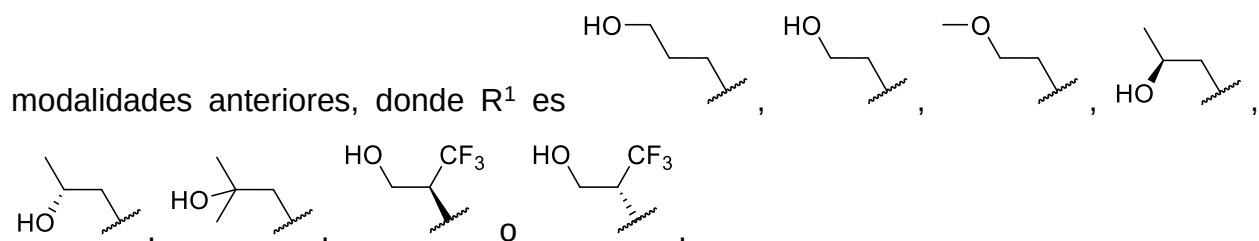
[0427] Ejemplo de modalidad 48. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de



[0428] Ejemplo de modalidad 49. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de



[0429] Ejemplo de modalidad 50. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de



[0430] Ejemplo de modalidad 51. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de
5 modalidades anteriores, donde R^4 está ausente, es alquilo C_1 - C_6 , alqueniilo C_2 - C_6 o alquinilo C_2 - C_6 .

[0431] Ejemplo de modalidad 52. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^4 está ausente.

10 [0432] Ejemplo de modalidad 53. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^5 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros.

[0433] Ejemplo de modalidad 54. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^5 es hidrógeno.

15 [0434] Ejemplo de modalidad 55. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^5 es alquilo C_1 - C_6 .

[0435] Ejemplo de modalidad 56. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^5 es metilo.

20 [0436] Ejemplo de modalidad 57. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^6 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros.

25 [0437] Ejemplo de modalidad 58. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^7 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros.

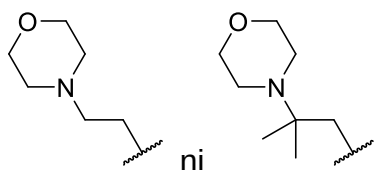
[0438] Ejemplo de modalidad 59. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^8 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 ,

cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros.

[0439] Ejemplo de modalidad 60. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R⁷ y R⁸, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

[0440] Ejemplo de modalidad 61. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde t es 1 o 2.

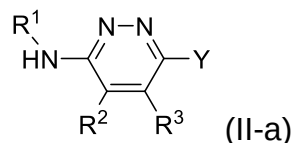
[0441] Ejemplo de modalidad 62. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de



modalidades anteriores, donde R¹ no es

ni .

[0442] Ejemplo de modalidad 63. El compuesto del ejemplo de modalidad 4, donde el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-a):

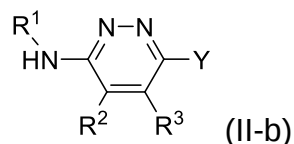


o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; e

R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a}.

[0443] Ejemplo de modalidad 64. El compuesto del ejemplo de modalidad 4, donde el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-b):



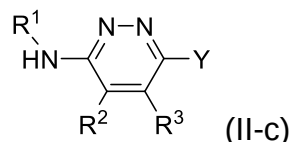
o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero

farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 es alquilo C_1 - C_6 sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; e

- 5 R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a} .

[0444] Ejemplo de modalidad 65-. El compuesto del ejemplo de modalidad 4, donde el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-c):

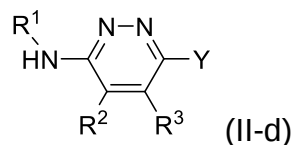


- 10 o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 es alquilo C_1 - C_6 sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; e

- 15 R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a} .

[0445] Ejemplo de modalidad 66. El compuesto del ejemplo de modalidad 4, donde el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-d):

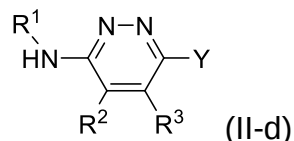


- 20 o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 es alquilo C_1 - C_6 sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 9 miembros; y

- 25 R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un arilo C_5 - C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a} .

[0446] Ejemplo de modalidad 67. El compuesto del ejemplo de modalidad 4, donde el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-d):

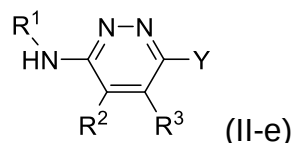


o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; e

R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a}.

[0447] Ejemplo de modalidad 68. El compuesto del ejemplo de modalidad 4, donde el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-e):



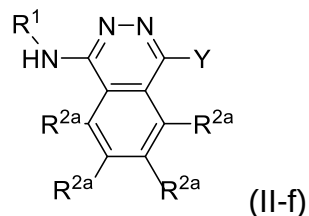
o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a}; e

Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de cualquiera de haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano o -R⁴OR⁵.

[0448] Ejemplo de modalidad 69. El compuesto del ejemplo de modalidad 4, donde el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-f):

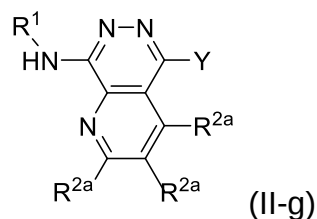


o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 es alquilo C_1 - C_6 sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; e

Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de cualquiera de haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_8 , halo, ciano o $-R^4OR^5$.

[0449] Ejemplo de modalidad 70. El compuesto del ejemplo de modalidad 4, donde el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-g):

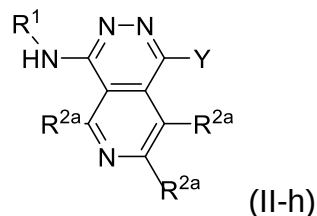


o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 es alquilo C_1 - C_6 sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; e

Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de cualquiera de haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_8 , halo, ciano o $-R^4OR^5$.

[0450] Ejemplo de modalidad 71. El compuesto del ejemplo de modalidad 4, donde el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-h):

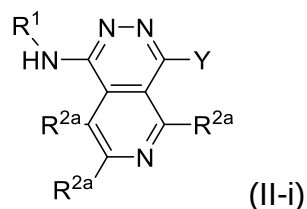


o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 es alquilo C_1 - C_6 sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; e

Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de cualquiera de haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_8 , halo, ciano o $-R^4OR^5$.

[0451] Ejemplo de modalidad 72. El compuesto del ejemplo de modalidad 4, donde el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-i):

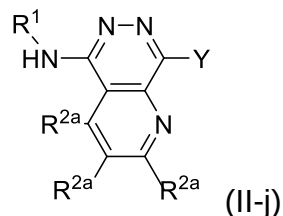


o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 es alquilo C_1 - C_6 sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; e

Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5 - C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de cualquiera de haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_8 , halo, ciano o $-R^4OR^5$.

[0452] Ejemplo de modalidad 73. El compuesto del ejemplo de modalidad 4, donde el compuesto con la fórmula (II) es un compuesto con la fórmula (II-j):



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido; e

Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de cualquiera de haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano o -R⁴OR⁵.

[0453] Ejemplo de modalidad 74. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde el compuesto se selecciona de entre los compuestos 1-81 o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0454] Ejemplo de modalidad 75. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde el compuesto se selecciona de entre los compuestos de la Tabla 1 o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0455] Ejemplo de modalidad 76. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde el compuesto se selecciona de entre los compuestos de la Tabla 2 o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0456] Ejemplo de modalidad 77. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades 74-76, o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

[0457] Ejemplo de modalidad 78. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades 74-76, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0458] Ejemplo de modalidad 79. Un derivado isotópico del compuesto de cualquiera de

los ejemplos de modalidades anteriores.

[0459] Ejemplo de modalidad 80. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 5 [0460] Ejemplo de modalidad 81. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno relacionado con NLRP3, el método comprende administrar al sujeto al menos una cantidad con eficacia terapéutica del compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores.

- 10 [0461] Ejemplo de modalidad 82. Un método para inhibir NLRP3, el método comprende administrar al sujeto al menos una cantidad con eficacia terapéutica del compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores.

[0462] Ejemplo de modalidad 83. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno relacionado con NLRP3.

- 15 [0463] Ejemplo de modalidad 84. Uso del compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, en la fabricación de un medicamento, para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno relacionado con NLRP3.

[0464] Ejemplo de modalidad 85. El método, el compuesto o el uso de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde el sujeto es un ser humano.

- 20 [0465] Ejemplo de modalidad 86. El método, compuesto o uso de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde la enfermedad o el trastorno relacionado con NLRP3 es una inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o un trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal,
25 una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad del injerto contra el hospedador, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que tiene una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

- 30 [0466] Ejemplo de modalidad 87. El método, compuesto o uso de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde la enfermedad o el trastorno del sistema

nervioso central es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple.

[0467] Ejemplo de modalidad 88. El método, el compuesto o el uso de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde la enfermedad renal es una enfermedad renal aguda, una enfermedad renal crónica o una enfermedad renal rara.

[0468] Ejemplo de modalidad 89. El método, compuesto o uso de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde la enfermedad de la piel es psoriasis, hidradenitis supurativa (HS) o dermatitis atópica.

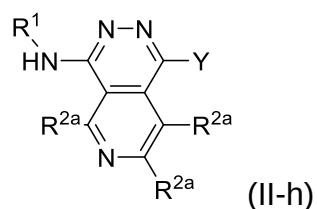
[0469] Ejemplo de modalidad 90. El método, compuesto o uso de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde la enfermedad reumática es dermatomiositis, enfermedad de Still o artritis idiopática juvenil.

[0470] Ejemplo de modalidad 91. El método, compuesto o uso de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde la enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que tiene una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3 es el síndrome autoinflamatorio asociado con la criopirina.

[0471] Ejemplo de modalidad 92. El método, compuesto o uso de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde el síndrome autoinflamatorio asociado con la criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, el síndrome de Muckle-Wells o la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.

Ejemplos de modalidades A

[0472] Ejemplo de modalidad 1A. Un compuesto con la Fórmula (II-h):



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

cada R^{2a} es hidrógeno;

R¹ es alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros) o -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5 a 9 miembros), donde

el alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos, CN, alquilos C₁-C₆, arilos C₆-C₁₀, -R⁴OR⁵ o -NR⁵R⁶; e

Y es arilo C₆-C₁₀, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o -R⁴OR⁵;

5 R⁴ es un enlace, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;

R⁵ y R⁶ son de manera independiente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D; y

n es un número entero de 0 a 4.

10 [0473] Ejemplo de modalidad 2A. El compuesto del ejemplo de modalidad 1A, donde R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halos, CN, alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, arilos C₆-C₁₀, -NR⁴R⁵ o -R⁴OR⁵.

[0474] Ejemplo de modalidad 3A. El compuesto del ejemplo de modalidad 2A, donde R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquilos C₁-C₆ o -R⁴OR⁵.

15 [0475] Ejemplo de modalidad 4A. El compuesto del ejemplo de modalidad 3A, donde R⁴ es un enlace.

[0476] Ejemplo de modalidad 5A. El compuesto del ejemplo de modalidad 3A, donde R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

[0477] Ejemplo de modalidad 6A. El compuesto del ejemplo de modalidad 1A, donde R¹ es -(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros).

20

[0478] Ejemplo de modalidad 7A. El compuesto del ejemplo de modalidad 6A, donde el heterocicloalquilo está sustituido con uno o más halos, alquilos C₁-C₆ o -R⁴OR⁵.

[0479] Ejemplo de modalidad 8A. El compuesto del ejemplo de modalidad 6A, donde n es un número entero seleccionado de entre 0 o 1.

25 [0480] Ejemplo de modalidad 9A. El compuesto del ejemplo de modalidad 1A, donde R¹ es -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₀).

[0481] Ejemplo de modalidad 10A. El compuesto del ejemplo de modalidad 9A, donde el cicloalquilo está sustituido con uno o más halos, alquilos C₁-C₆ o -R⁴OR⁵.

[0482] Ejemplo de modalidad 11A. El compuesto del ejemplo de modalidad 1A, donde Y es arilo C₆-C₁₀.

30

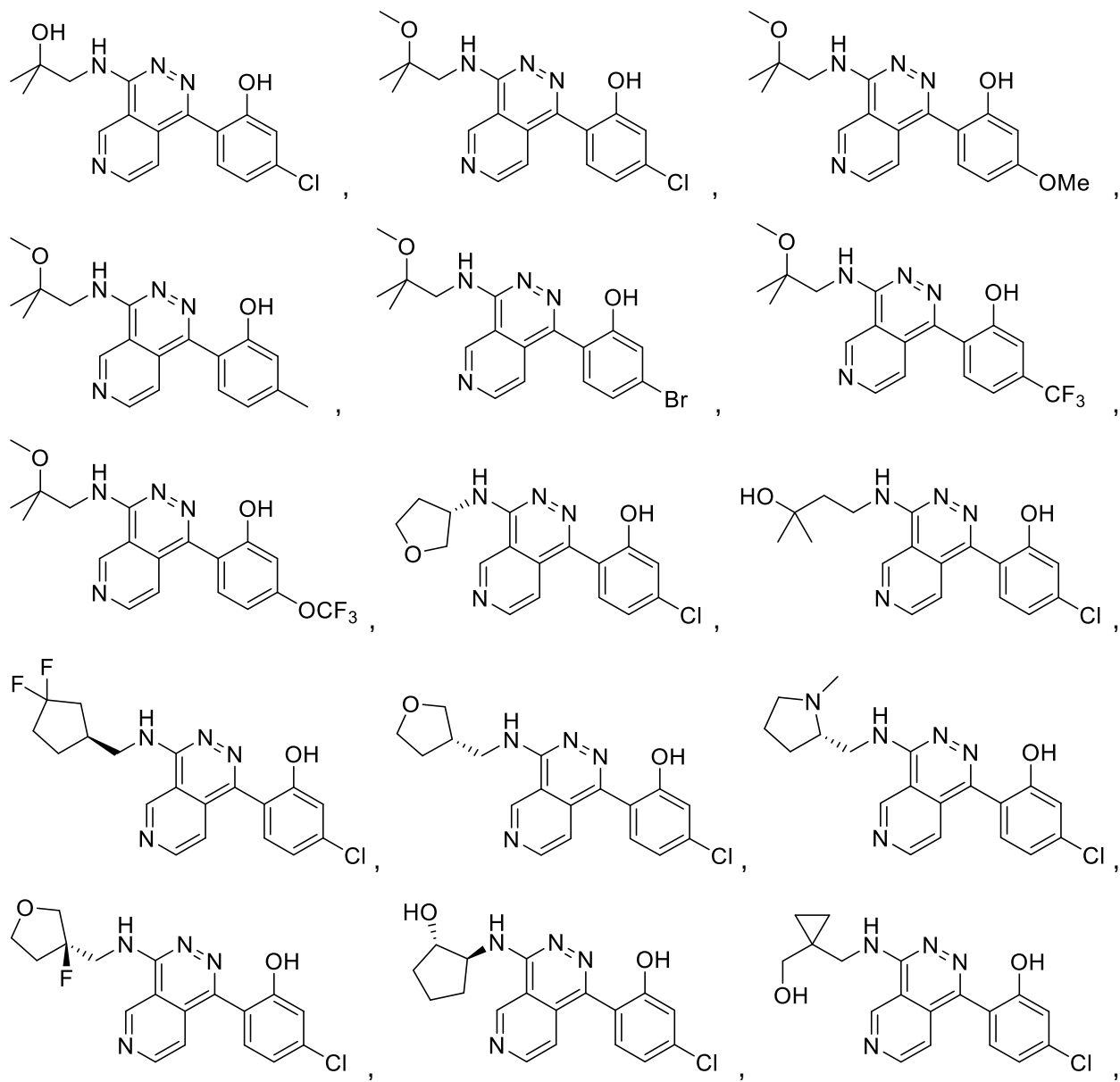
[0483] Ejemplo de modalidad 12A. El compuesto del Ejemplo de modalidad 11A, donde

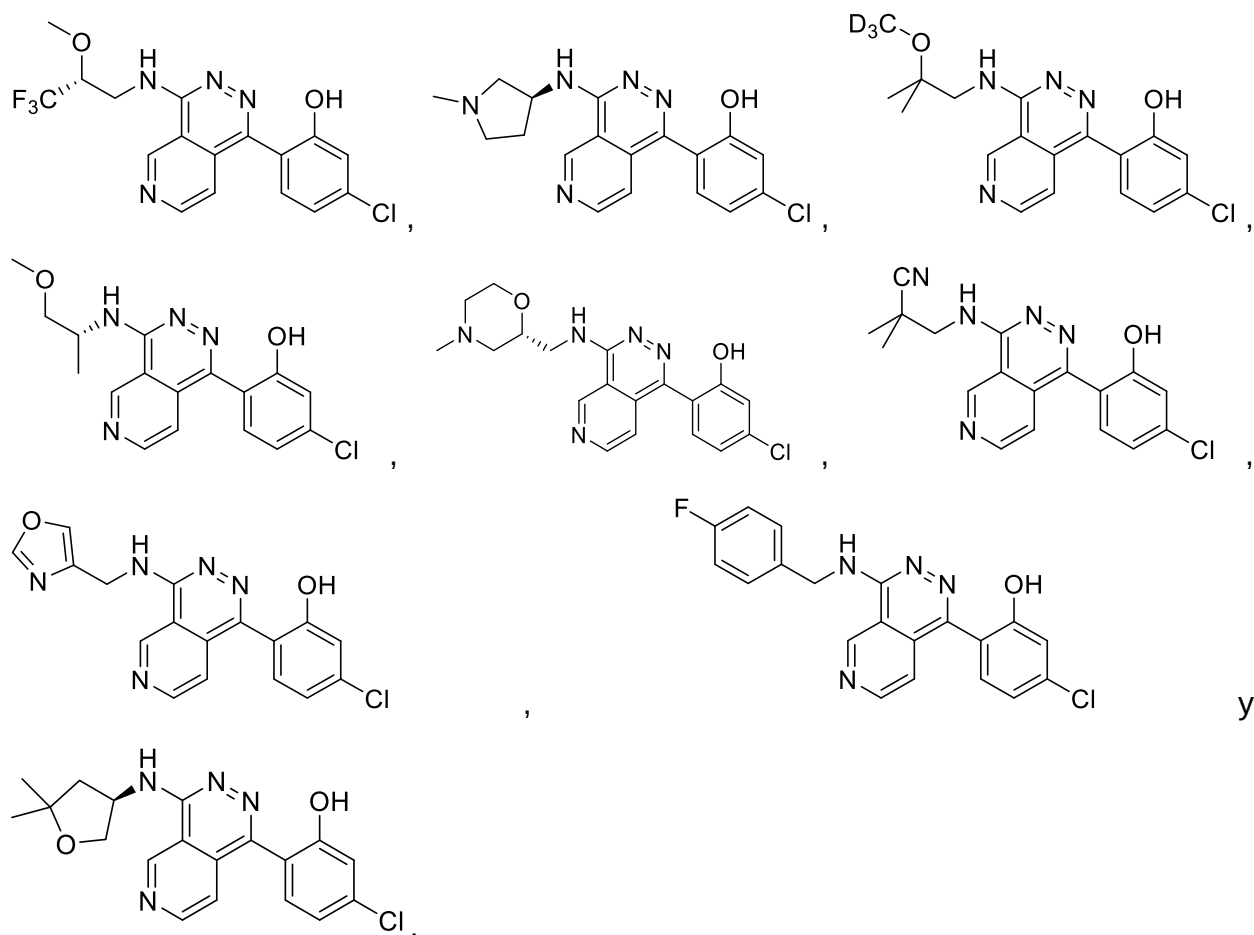
Y es fenilo.

[0484] Ejemplo de modalidad 13A. El compuesto del ejemplo de modalidad 12A, donde el fenilo está sustituido con uno o más halos, alquilos C₁-C₆ o -R⁴OR⁵.

[0485] Ejemplo de modalidad 14A. El compuesto del Ejemplo de modalidad 1A,

5 seleccionado de entre





- 5 [0486] Ejemplo de modalidad 15A. El compuesto del Ejemplo de modalidad 14A, seleccionado de entre
- 5-cloro-2-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 5-cloro-2-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 5-metoxi-2-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 10 2-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenol;
 (S)-5-cloro-2-(4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 (S)-5-cloro-2-(4-(((3,3-difluorociclopentil)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 (R)-5-cloro-2-(4-(((3-fluorotetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 15 5-cloro-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 5-cloro-2-(4-((oxazol-4-ilmetil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol; y
 5-cloro-2-(4-((4-fluorobencil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0487] Ejemplo de modalidad 16A. El compuesto del Ejemplo de modalidad 15A,

seleccionado de entre

5-cloro-2-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

5-metoxi-2-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

(S)-5-cloro-2-(4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

5 5-cloro-2-(4-((oxazol-4-ilmetil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol; y

5-cloro-2-(4-((4-fluorobencil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0488] Ejemplo de modalidad 17A. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto del ejemplo de modalidad 1A y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0489] Ejemplo de modalidad 18A. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto del ejemplo de modalidad 14A y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

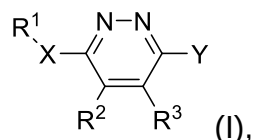
10 [0490] Ejemplo de modalidad 19A. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto del ejemplo de modalidad 15A y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0491] Ejemplo de modalidad 20A. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto del ejemplo de modalidad 16A y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0492] Ejemplo de modalidad 21A. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto del ejemplo de modalidad 17A y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 *Ejemplos de modalidades B*

[0492] Ejemplo de modalidad 1B. Un compuesto con la Fórmula (I):



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

20 X es N(R^a), O, S o C(R^b)(R^c);

R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R^a se cicla con R¹ para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

25 R^c es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o

R^b y R^c, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈;

Y es cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido

con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C₆-C₁₀, heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅;

5 R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n- (cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros), -(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5 a 9 miembros), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) o -R⁴P(O)(R⁵)₂ donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈,
10 heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo más, CN, alquilo C₁-C₆, -R⁴OR⁵, -NR⁵R⁶, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

 R² es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,
15 cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆;

20 R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más
25 alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆; o

 R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a};

30 R^{2a} es hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, halo o haloalquilo C₁-C₆;

 R⁴ es un enlace, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D;

5 R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

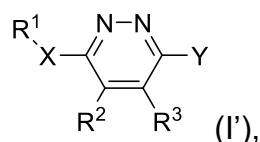
10 R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 1 o 2;

con la condición de que R^1 no sea alquilo C_2 o C_4 sustituido con morfolinilo.

15 [0493] Ejemplo de modalidad 2B. Un compuesto con la Fórmula I':



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es $N(R^a)$, O , S o $C(R^b)(R^c)$;

20 R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R^a se cicla con R^1 para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^b es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^c es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o

25 R^b y R^c , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_8 ;

Y es cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6 , haloalquilos C_1-C_6 , cicloalquilos C_3-C_8 , heterocicloalquilos

de 3 a 8 miembros, arilos C₆-C₁₀, heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅;

5 R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n- (cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros) o -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5 a 9 miembros), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) o -R⁴P(O)(R⁵)₂, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está
10 opcionalmente sustituido con un halo más, CN, alquilo C₁-C₆, -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde
15 el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a};

R^{2a} es hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, halo o haloalquilo C₁-C₆;

R⁴ es un enlace, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈,
20 heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈,
25 heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

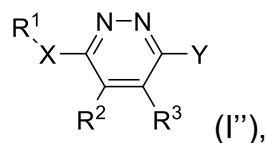
R⁷ y R⁸, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

30 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 1 o 2;

con la condición de que R^1 no sea alquilo C_2 o C_4 sustituido con morfolinilo.

[0494] Ejemplo de modalidad 3B. Un compuesto con la Fórmula I''':



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es $N(R^a)$, O, S o $C(R^b)(R^c)$;

R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

R^a se cicla con R^1 para formar un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

10 R^b es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^c es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o

R^b y R^c , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_8 ;

Y es cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6 , haloalquilos C_1-C_6 , cicloalquilos C_3-C_8 , heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C_6-C_{10} , heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^5)(R^6)$, $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$, $-R^4P(O)(R^5)_2$ o $-R^4SF_5$;

20 R^1 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $CH_2)_n$ - (cicloalquilo C_3-C_{10}), $-(CH_2)_n$ -(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_n$ -(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros) o $-(CH_2)_n$ -(heteroarilo de 5 a 9 miembros), $-R^4SR^6$, $-R^4C(O)OR^6$, $-R^4C(O)N(R^7)(R^8)$, $-R^4N(R^7)C(O)R^8$, $-R^4S(O)_tR^5$, $-R^4S(O)_tN(R^7)(R^8)$, $R^4N(R^7)S(O)_t(R^8)$ o $-R^4P(O)(R^5)_2$, donde el alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo más, CN, alquilo C_1-C_6 , $-NR^5R^6$, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 ,

cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆;

R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆;

R⁴ es un enlace, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde R⁴ solamente puede ser un enlace con -R⁴OR⁵;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

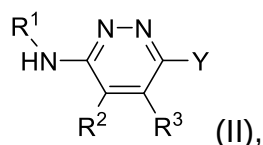
R⁷ y R⁸, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 1 o 2;

con la condición de que R¹ no sea alquilo C₂ o C₄ sustituido con morfolinilo.

[0495] Ejemplo de modalidad 4B. Un compuesto con la Fórmula II:



o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Y es cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C₆-C₁₀, heteroarilos de 5 a 9 miembros, halos, cianos, -R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁵)(R⁶), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n- (cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros) o -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5 a 9 miembros), -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸) o -R⁴P(O)(R⁵)₂ donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo más, CN, alquilo C₁-C₆, -NR⁵R⁶, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆;

R³ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 9 miembros, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶, -R⁴C(O)OR⁶, -R⁴C(O)N(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)C(O)R⁸, -R⁴S(O)_tR⁵, -R⁴S(O)_tN(R⁷)(R⁸), -R⁴N(R⁷)S(O)_t(R⁸), -R⁴P(O)(R⁵)₂ o -R⁴SF₅, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, halos o haloalquilos C₁-C₆; o

R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈,

heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a};

R^{2a} es hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, halo o haloalquilo C₁-C₆;

5 R⁴ es un enlace, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D;

10 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros; o

15 R⁷ y R⁸, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 1 o 2;

con la condición de que R¹ no sea alquilo C₂ o C₄ sustituido con morfolinilo.

20 [0496] Ejemplo de modalidad 5B. El compuesto del ejemplo de modalidad 1B, donde:

X es N(R^a) u O;

R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

25 Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆, haloalquilos C₁-C₆, cicloalquilos C₃-C₈, halos, cianos, -R⁴OR⁵, -R⁴SR⁶ o -R⁴SF₅;

30 R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros), -(CH₂)_n-(arilo C₆-C₁₀) o -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5 a 9 miembros) donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con un halo, CN, alquilo C₁-C₆ o -R⁴OR⁵ más;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halos;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halos; o

R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a} ;

R^{2a} es halo;

R^4 es un enlace o alquilo C_1-C_6 ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más D; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

con la condición de que R^1 no sea alquilo C_2 o C_4 sustituido con morfolinilo.

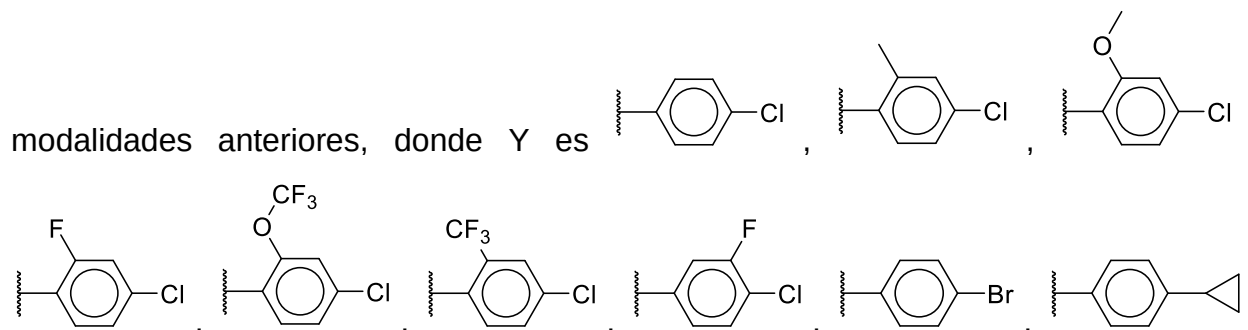
[0497] Ejemplo de modalidad 6B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde X es $N(R^a)$ u O.

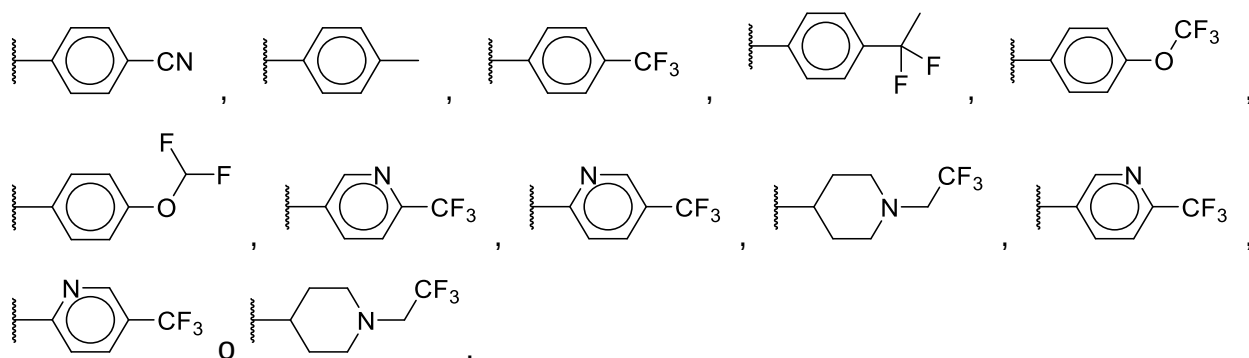
[0498] Ejemplo de modalidad 7B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde X es NH.

[0499] Ejemplo de modalidad 8B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde Y es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_5-C_{10} o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6 , haloalquilos C_1-C_6 , cicloalquilos C_3-C_8 , halos, cianos o $-R^4OR^5$.

[0500] Ejemplo de modalidad 9B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde Y es piperidinilo o fenilo, donde el piperidinilo o fenilo está sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6 , haloalquilos C_1-C_6 , cicloalquilos C_3-C_8 , halos, cianos o $-R^4OR^5$.

[0501] Ejemplo de modalidad 10B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de





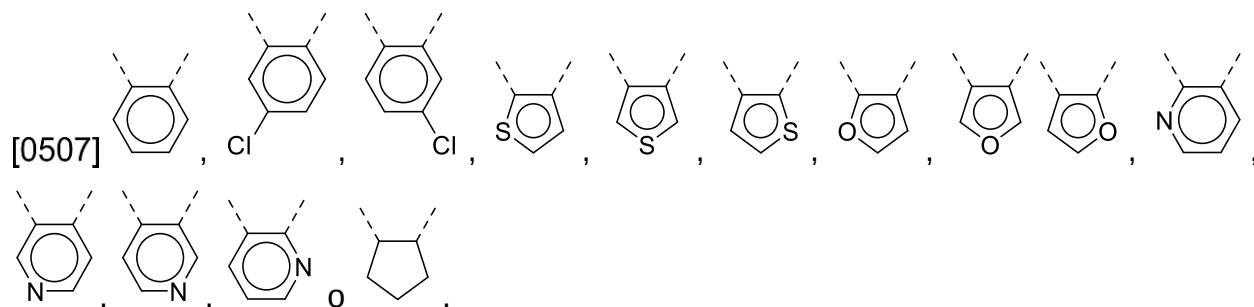
[0502] Ejemplo de modalidad 11B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

[0503] Ejemplo de modalidad 12B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

[0504] Ejemplo de modalidad 13B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₅-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^{2a}.

[0505] Ejemplo de modalidad 14B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R^{2a} es hidrógeno o halo.

[0506] Ejemplo de modalidad 15B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman



[0508] Ejemplo de modalidad 16B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ está opcionalmente sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente

sustituido, un arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

5 opcionalmente sustituido con un halo más, -R⁴OR⁵, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, un arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

10 sustituido con un halo más, $-R^4OR^5$, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros
opcionalmente sustituido, un arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5
a 9 miembros opcionalmente sustituido.

[0511] Ejemplo de modalidad 19B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de

modalidades anteriores, donde R^1 es

15

Chemical structures of 2,2,3-trimethylpentan-3-ol (racemic), (S)-2,2,3-trimethylpentan-3-ol, and (R)-2,2,3-trimethylpentan-3-ol.

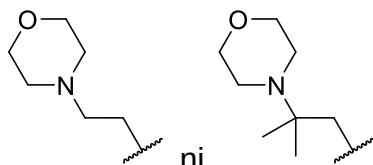
20 modalidades anteriores, donde R^4 es un enlace, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 .

[0513] Ejemplo de modalidad 21B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

25 modalidades anteriores, donde R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

[0515] Ejemplo de modalidad 23B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde n es 0, 1 o 2.

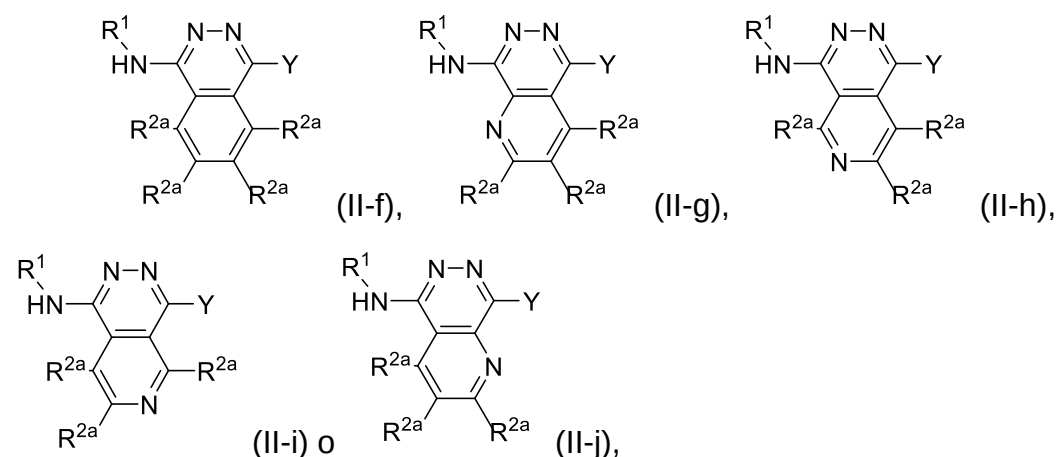
[0516] Ejemplo de modalidad 24B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de



modalidades anteriores, donde R^1 no es

ni .

5 [0517] Ejemplo de modalidad 25B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde el compuesto tiene la fórmula (II-f), (II-g), (II-h), (II-i) o (II-j):



10 o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este.

[0518] Ejemplo de modalidad 26B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores, donde el compuesto se selecciona de entre los compuestos de la Tabla 1 o la Tabla 2 o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0519] Ejemplo de modalidad 27B. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades anteriores y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

[0520] Ejemplo de modalidad 28B. Un método para modular NLRP3, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades 1B-26B o una composición farmacéutica del ejemplo de modalidad 27B.

[0521] Ejemplo de modalidad 29B. Un método de tratamiento o prevención de una

enfermedad o un trastorno, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades 1B-26B o una composición farmacéutica del ejemplo de modalidad 27B.

5 [0522] Ejemplo de modalidad 30B. El compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades 1B-26B, o una composición farmacéutica del ejemplo de modalidad 27B, para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno.

[0523] Ejemplo de modalidad 31B. Uso del compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades 1B-26B, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno.

10 [0524] Ejemplo de modalidad 32B. Uso del compuesto de cualquiera de los ejemplos de modalidades 1B-26B para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno.

[0525] Ejemplo de modalidad 33B. El método, compuesto o uso de cualquiera de los ejemplos de modalidades 28B-32B, donde la enfermedad o el trastorno es una
15 enfermedad o un trastorno relacionado con NLRP3.

[0526] Ejemplo de modalidad 34B. El método, compuesto o uso de cualquiera de los ejemplos de modalidades 28B-33B, donde el sujeto es un ser humano.

[0527] Ejemplo de modalidad 35B. El método, compuesto o uso de cualquiera de los ejemplos de modalidades 28B-34B, donde la enfermedad o el trastorno es una
20 inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o un trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad del injerto contra
25 el hospedador, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3.

[0528] Ejemplo de modalidad 36B. El método, compuesto o uso del ejemplo de modalidad 35B, donde la enfermedad o el trastorno del sistema nervioso central es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple.

30 [0529] Ejemplo de modalidad 37B. El método, compuesto o uso de la reivindicación 35B, donde la enfermedad renal es una enfermedad renal aguda, una enfermedad renal

crónica o una enfermedad renal rara.

[0530] Ejemplo de modalidad 38B. El método, el compuesto o el uso de la reivindicación 35B, donde la enfermedad de la piel es psoriasis, hidradenitis supurativa (HS) o dermatitis atópica.

- 5 [0531] Ejemplo de modalidad 39B. El método, compuesto o uso del ejemplo de modalidad 35B, donde la enfermedad reumática es dermatomiositis, enfermedad de Still o artritis idiopática juvenil.

- [0532] Ejemplo de modalidad 40B. El método, compuesto o uso del ejemplo de modalidad 35B, donde la enfermedad relacionada con NLRP3 se produce en un sujeto
10 que se ha determinado que tiene una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

- [0533] Ejemplo de modalidad 41B. El método, compuesto o uso del ejemplo de modalidad 40B, donde la enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que tiene una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en
15 NLRP3 es el síndrome autoinflamatorio asociado con la criopirina.

- [0534] Ejemplo de modalidad 42B. El método, compuesto o uso del ejemplo de modalidad 35B, donde el síndrome autoinflamatorio asociado con la criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, el síndrome de Muckle-Wells o la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.

20

EJEMPLOS

- [0535] A modo de ejemplo, los compuestos neutros con la Fórmula (I) se sintetizan y se evalúan en los ejemplos. Se entiende que los compuestos neutros con la Fórmula (I) pueden convertirse en las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes de los
25 compuestos mediante el uso de procedimientos de rutina en la técnica (p. ej., mediante la saponificación de un éster en la sal de ácido carboxílico o mediante la hidrólisis de una amida para formar un ácido carboxílico correspondiente y la posterior conversión del ácido carboxílico en una sal de ácido carboxílico).

- [0536] Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR, por su sigla en inglés) se registraron a 400 MHz, tal como se indica, y a 300,3 K, a menos que se indique de otro
30 modo; los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm). Los

espectros se registraron mediante el uso de un instrumento Bruker Avance 400 con 8, 16 o 32 escaneos.

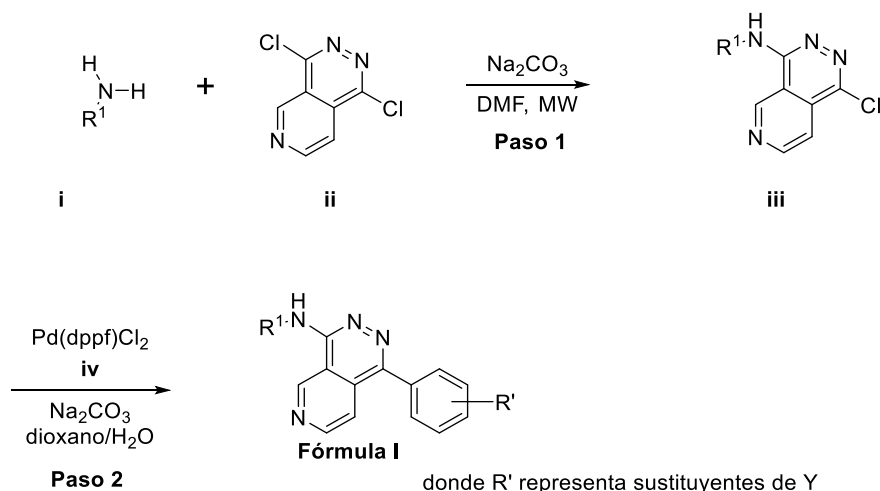
[0537] Los cromatogramas y espectros de LC-MS se registraron mediante el uso de un Shimadzu LCMS-2020. Los volúmenes de inyección fueron 0,7 – 8,0 μ L y las velocidades de flujo fueron normalmente de 0,8 o 1,2 mL/min. Los métodos de detección fueron la matriz de diodos (DAD) o la dispersión de luz evaporativa (ELSD), así como la ionización por electropulverización de iones positivos. El intervalo de MS fue 100 - 1000 Da. Los disolventes fueron gradientes de agua y acetonitrilo, ambos con un modificador (normalmente del 0,01 – 0,04 %) tal como ácido trifluoroacético o carbonato de amonio.

10 [0538] Abreviaturas:

	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	ESI	ionización por electropulverización
15	EtOAc o EA	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora/s
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	LCMS	Cromatografía de líquidos - Espectrometría de masas
20	MeCN o ACN	acetonitrilo
	min	minuto/s
	mw	microondas
	m/z	masa/carga
	PE	éter de petróleo
25	HPLC prep.	cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa
	ta	temperatura ambiente
	Y	rendimiento

[0539] Se puede describir una vía general adecuada para la preparación de un compuesto de la solicitud mediante el uso del protocolo A en el **Esquema 2** del presente documento.

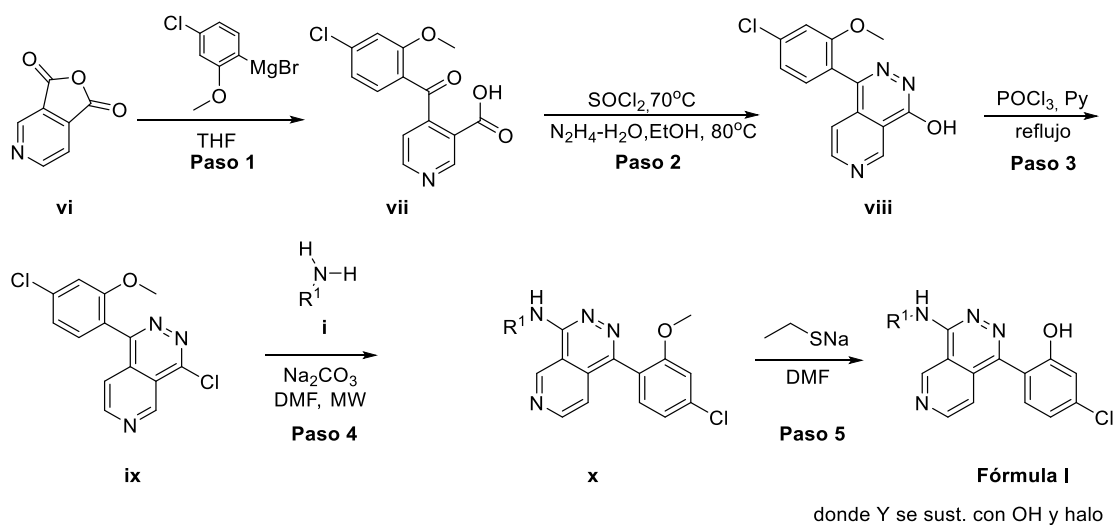
Esquema 2



[0540] El paso 1 implica una reacción de S_NAr entre una amina (i) y un dicloruro de arilo (ii), para proporcionar el producto intermedio cloroarilo objetivo (iii). El paso 2 implica el acoplamiento cruzado entre el producto intermedio (iii) y los ácidos borónicos o boronatos iv deseados para generar el compuesto deseado con la **Fórmula I**. Las aminas (i), los dicloruros de arilo (ii) y los ácidos borónicos o boronatos (iv) están disponibles en el mercado o son conocidos en la literatura química, a menos que se indique de otro modo.

[0541] También se describe una vía general adecuada para la preparación de un compuesto de la solicitud mediante el uso del protocolo B en el **Esquema 3** del presente documento.

Esquema 3



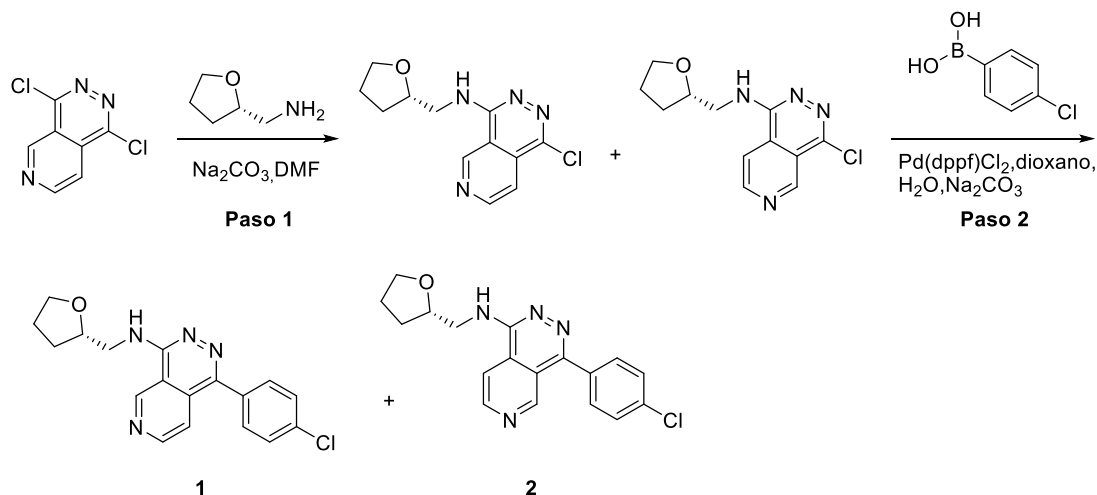
[0542] El paso 1 implica abrir el anhídrido de ácido 3,4-piridindicarboxílico disponible en

el mercado **vi** con un reactivo de Grignard para obtener el ácido carboxílico **vii**. El paso 2 presenta la cloración y la posterior condensación con hidrazina para proporcionar el piridazinol **viii**. Luego, el paso 3 implica otra cloración para proporcionar el producto intermedio esencial **ix**, que a su vez puede participar del paso 4 como una reacción de

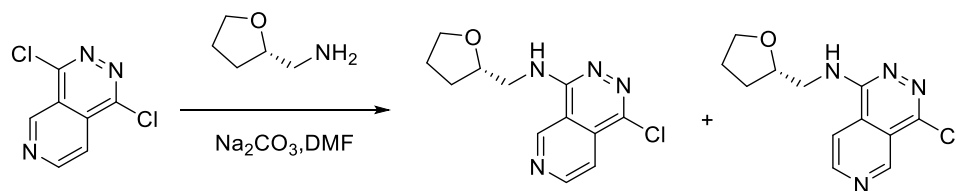
5 SNAr con una amina (i) para formar las azaftalazinas **x**. Luego, el paso 5 presenta una desprotección con éter metílico, lo que proporciona el compuesto con la Fórmula I.

Ejemplo 1. Síntesis de (S)-1-(4-clorofenil)-N-((tetrahydrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (Compuesto 1) y (S)-4-(4-clorofenil)-N-((tetrahydrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]piridazin-1-amina (Compuesto 2)

10



[0543] *Paso 1. Síntesis de (S)-1-cloro-N-((tetrahydrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina y (S)-4-cloro-N-((tetrahydrofuran-2-il)metil)pirido[4,3-d]piridazin-1-amina*

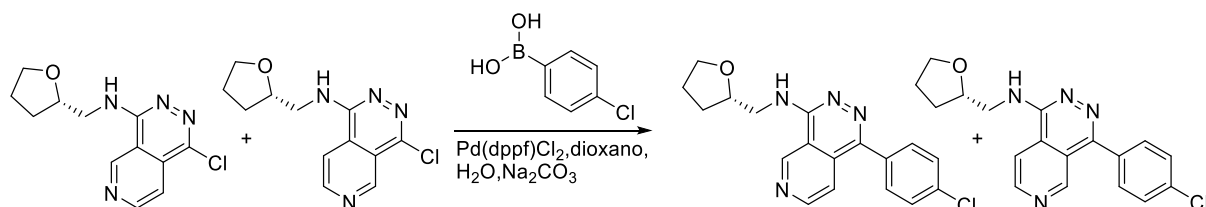


15 [0544] En un tubo de microondas de 8 mL se agregó 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (250 mg, 1,25 mmol, 1,00 equiv), 1-[(2S)-oxolan-2-il]metanamina (152 mg, 1,50 mmol, 1,20 equiv), Na₂CO₃ (397 mg, 3,75 mmol, 3,00 equiv) y DMF (2 mL). La mezcla de reacción final se irradió con radiación de microondas durante 30 min a 130 °C. El

20 progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. Luego, la reacción se inactivó

mediante la adición de 20 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 ×15 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, con elución con PE/EA (1:9) para proporcionar (S)-1-cloro-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina y (S)-4-cloro-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[4,3-d]piridazin-1-amina (150 mg, 45 %, mezcla de dos isómeros) como un aceite amarillo. LCMS (ES, m/z): TR=0,54 min, m/z=265,0[M+1]+.

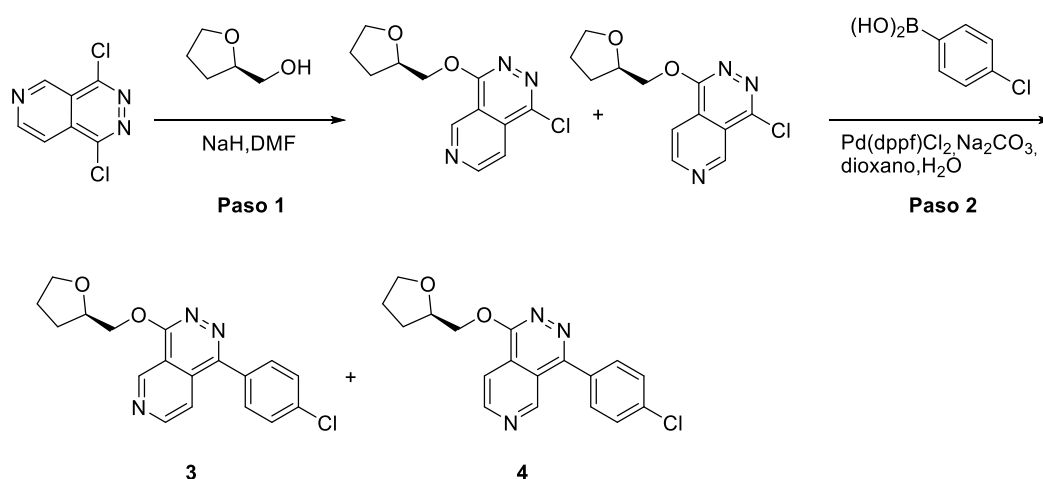
[0545] Paso 2. Síntesis de (S)-1-(4-clorofenil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (Compuesto 1) y (S)-4-(4-clorofenil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]piridazin-1-amina (Compuesto 2)



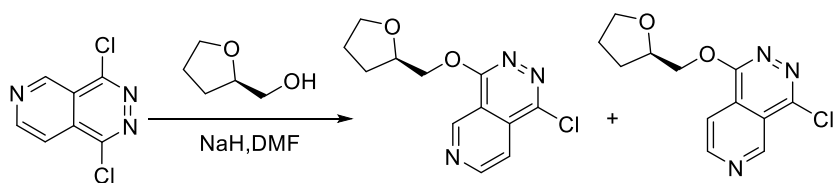
[0546] En un tubo de microondas de 8 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de (S)-1-cloro-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina y (S)-4-cloro-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[4,3-d]piridazin-1-amina (150 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv), ácido p-clorobencenoborónico (106 mg, 0,68 mmol, 1,20 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (82,9 mg, 0,11 mmol, 0,20 equiv), Na₂CO₃ (180 mg, 1,70 mmol, 3,00 equiv), dioxano (2,0 mL, 23,61 mmol, 41,7 equiv) y H₂O (0,4 mL, 22,20 mmol, 39,2 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. La solución resultante se extrajo con 3×5 mL de acetato de etilo y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, con elución con PE/EA (1:5) para proporcionar (S)-1-(4-clorofenil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina y (S)-4-(4-clorofenil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[4,3-d]piridazin-1-amina (160 mg, mezcla de dos isómeros) como un aceite amarillo. El producto en bruto (160 mg, pureza=83,23 %) se purificó mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01)), columna: XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min;

gradiente: de 25 % B a 42 % B en 8 min; longitud de onda: 254/220 nm. Esto dio como resultado el Compuesto 1 (53,3 mg, 27 %) como un sólido blanquecino y el Compuesto 2 (5,6 mg, 7,3 %) como un sólido blanquecino. Compuesto 1: LCMS (ES, m/z): TR=0,66 min, m/z=341,1[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,21 (t, J₁ = J₂ = 5,7 Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,66 – 7,59 (m, 3H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,80 – 3,63 (m, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,97 – 1,77 (m, 2H), 1,71-1,66 (m, 1H). Compuesto 2: LCMS (ES, m/z): TR=0,65 min, m/z=341,2[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 (t, J₁ = J₂ = 5,7 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,77 – 3,61 (m, 3H), 2,07 – 1,77 (m, 3H), 1,74 – 1,61 (m, 1H).

Ejemplo 2. Síntesis de (R)-1-(4-clorofenil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)pirido[3,4-d]piridazina (Compuesto 3) y (R)-4-(4-clorofenil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)pirido[3,4-d]piridazina (Compuesto 4)



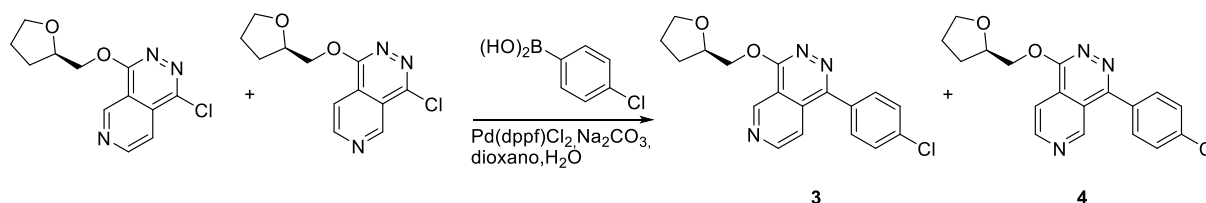
[0547] Paso 1: Síntesis de (R)-1-cloro-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)pirido[3,4-d]piridazina y (R)-4-cloro-1-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)pirido[4,3-d]piridazina



[0548] En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 mL, se colocó (R)-

(tetrahidrofuran-2-il)metanol (61,3 mg, 0,60 mmol, 0,80 equiv), DMF (1,5 mL, 19,38 mmol, 25,9 equiv) y NaH (36,0 mg, 1,50 mmol, 2,00 equiv, 60 % en mineral). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. Luego siguió la adición de 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (150 mg, 0,75 mmol, 1,00 equiv) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. El progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3×5 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, con elución con PE/EA (5:1) para proporcionar (R)-1-cloro-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)pirido[3,4-d]piridazina y (R)-4-cloro-1-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)pirido[4,3-d]piridazina (160 mg, 80 %, mezcla de dos isómeros) como un aceite amarillo claro. LCMS (ES, m/z): TR=0,60 min, m/z=266[M+1]⁺.

[0549] Paso 2. Síntesis de (R)-1-(4-clorofenil)-4-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)pirido[3,4-d]piridazina (Compuesto 3) y (R)-4-(4-clorofenil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)pirido[3,4-d]piridazina (Compuesto 4)



[0550] En un tubo sellado de 10 mL se agregó (R)-1-cloro-4-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)pirido[3,4-d]piridazina y (R)-4-cloro-1-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)pirido[4,3-d]piridazina (150 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv), ácido p-cloro-benzenoborónico, (106 mg, 0,67 mmol, 1,20 equiv), Pd(dppf) Cl₂ (82,6 mg, 0,11 mmol, 0,20 equiv), Na₂CO₃ (119 mg, 1,13 mmol, 2,00 equiv), dioxano (1,5 mL, 17,7 mmol, 31,4 equiv) y H₂O (0,3 mL, 16,7 mmol, 29,5 equiv) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. La solución resultante se extrajo con 3×5 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, con elución con PE/EA (1:3) para proporcionar (R)-1-(4-clorofenil)-4-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)pirido[3,4-d]piridazina y (R)-4-(4-clorofenil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)pirido[4,3-d]piridazina (150 mg, pureza=78,30 %, mezcla de

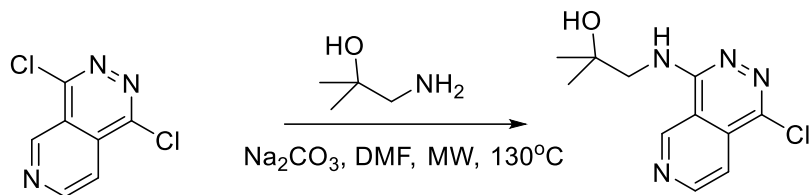
dos isómeros) como un aceite amarillo claro. El producto en bruto (150 mg, pureza=78,30 %) se purificó mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01)): columna, XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/L) y ACN (mantenimiento de ACN al 35 % en 12 min); detector, UV254/220 nm. Esto dio como resultado el Compuesto 3 (3,3 mg, 12 %) como un sólido blanco y el Compuesto 4 (75,8 mg, 39 %) como un sólido blanco.

Compuesto 3: LCMS (ES, m/z): TR=1,57 min, m/z=342[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,63 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 3H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 4,69-4,59 (m, 2H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,01-3,86 (m, 1H), 3,80 – 3,71 (m, 1H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,79 (m, 3H).

Compuesto 4: LCMS (ES, m/z): TR=1,04 min, m/z=342[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,63-9,30 (m, 1H), 9,13-9,07(m, 1H), 8,12-7,77 (m, 3H), 7,76 – 7,74 (m, 1H), 7,72-7,66(m, 1H), 4,76 – 4,58 (m, 2H), 4,42-4,37 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 3. 5-cloro-2-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 82)

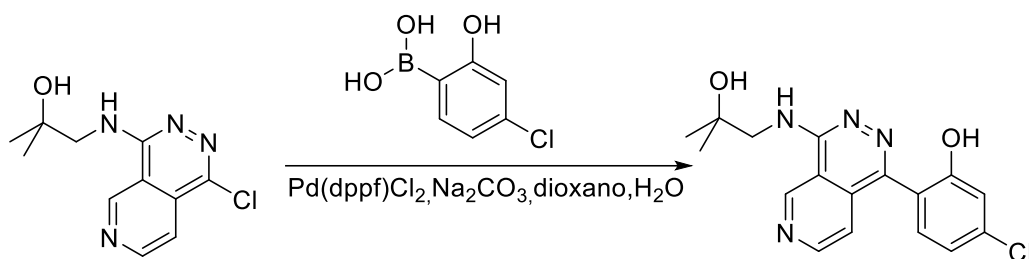
Paso 1. Síntesis de 1-({1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il}amino)-2-metilpropan-2-ol



[0551] En un tubo sellado de 20 mL se agregó 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (1,00 g, 5,00 mmol, 1,00 equiv), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,42 g, 4,75 mmol, 0,95 equiv) DMF (10,00 mL) y Na₂CO₃ (1,59 g, 15,00 mmol, 3,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción final se sometió a irradiación de microondas durante 30 min a 130 °C. La reacción se realizó doscientas veces en paralelo. A continuación, se recolectaron y filtraron todas las soluciones de reacción para eliminar las sales inorgánicas. Luego, el filtrado se concentró hasta 160~200 mL a presión reducida. El residuo se diluyó en DCM (200 mL) y se agitó en un baño ultrasónico durante 10 min (se precipitaron sólidos de color marrón oscuro en la solución) y luego se agregó éter de petróleo (200 mL). Después

de 20 min de agitación, la mezcla resultante se diluyó con otra porción de éter de petróleo (80 mL). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y luego la torta de filtro se lavó con agua (2 x 60 mL). Los sólidos se recolectaron y se secaron al vacío. (Si todavía se detecta el regioisómero no deseado mediante LC-MS y H-NMR, los sólidos se disolverán de nuevo en DMF y se repetirán los procedimientos de procesamiento anteriores). Esto dio como resultado 1-({1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il}amino)-2-metilpropan-2-ol (103,0 g, rendimiento: 40 %) como un sólido amarillo. LCMS (LCMS, ESI): TR= 0,83 min, m/z =253,0 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,83 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 9,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,93 – 7,77 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,64 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis de 5-cloro-2-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 82)



[0552] A una solución agitada de 1-({1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il}amino)-2-metilpropan-2-ol (500 mg, 1,98 mmol, 1,00 equiv) y ácido 4-cloro-2-hidroxifenilborónico (375 mg, 2,176 mmol, 1,10 equiv) en dioxano y H₂O (5:1,8 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl₂ (275 mg, 0,376 mmol, 0,19 equiv) y Na₂CO₃ (426 mg, 4,019 mmol, 2,03 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 grados C en atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, MeOH en agua, gradiente de 30 % en 10 min; detector, UV 254 nm para proporcionar el producto en bruto. Luego, el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones (columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/L), fase móvil B: DCM: EtOH=9: 1--HPLC; velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: de 55 % B a 55 % B en 13 min; 55 % B; longitud de onda: 254 nm; TR1(min): 11,5; para proporcionar 5-cloro-2-(4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (118,7 mg, 17,38 %)

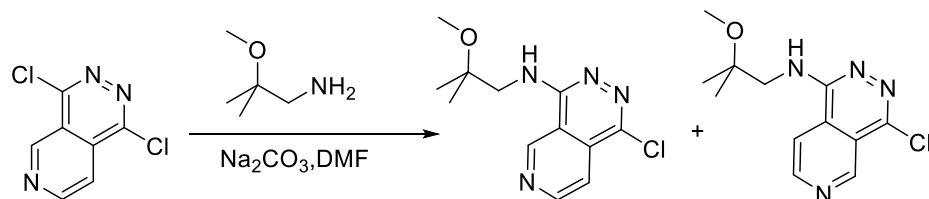
como un sólido amarillo. LCMS (ES, m/z): $m/z = 345,10$ $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 9,80 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,07 (s, 1H), 3,70 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,23 (s, 6H).

5

Ejemplo 4. Síntesis de 5-cloro-2-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 83)

Paso 1: Síntesis de 1-cloro-N-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina y 4-cloro-N-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[4,3-d]piridazin-1-amina

10

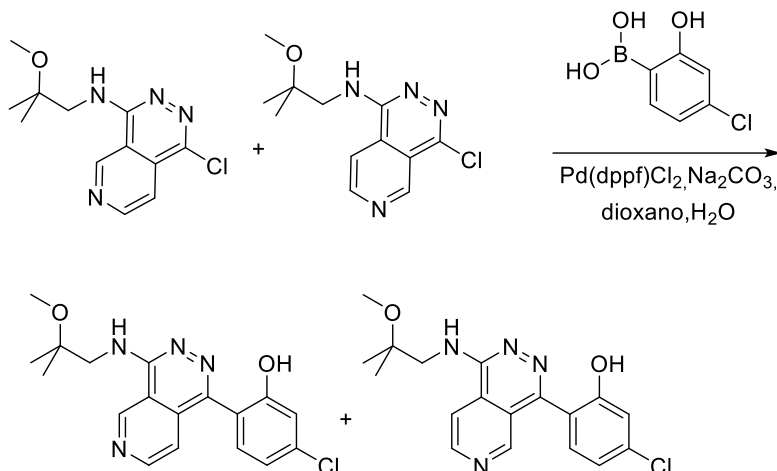


[0553] En un tubo sellado para microondas de 8 mL se agregó 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (200 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina (103 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), Na₂CO₃ (318 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv) y DMF (3,00 mL). La mezcla de reacción final se sometió a irradiación de microondas durante 0,5 h a 130 °C. El producto deseado podría ser detectado mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se sometió a elución con PE/EA (1:1) para proporcionar 1-cloro-N-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina y 4-cloro-N-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[4,3-d]piridazin-1-amina (180,0 mg, rendimiento=67,5 %, mezcla de dos isómeros) como un sólido amarillo. LCMS (ES, m/z): TR=0,61 min, $m/z=267[M+1]^+$.

15

20

Paso 2: Síntesis de 5-cloro-2-{4-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il}fenol (compuesto 83)



[0554] En un tubo sellado de 8 mL se agregó 1-cloro-N-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (140 mg, 0,52 mmol, 1,00 equiv), ácido 4-cloro-2-hidroxifenilborónico (181 mg, 1,05 mmol, 2,00 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (76,8 mg, 0,10 mmol, 0,20 equiv), Na₂CO₃ (167 mg, 1,57 mmol, 3,00 equiv), dioxano (2,00 mL) y H₂O (0,30 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. El producto deseado podría ser detectado mediante LCMS. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 mL) y se secaron en MgSO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se sometió a elución con PE / EA (1:1) para proporcionar 5-cloro-2-{4-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il}fenol y 5-cloro-2-{4-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il}fenol (68,0 mg, pureza = 85,00 %, mezcla de dos isómeros) como un aceite amarillo. El producto en bruto (68,0 mg, pureza = 85,00 %, mezcla de dos isómeros) se purificó mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01)): columna, XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/L) y ACN (ACN al 35 % hasta 45 % en 8 min); detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 5-cloro-2-{4-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il}fenol (28,1 mg, rendimiento = 14,9 %) como un sólido amarillo y 5-cloro-2-{4-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il}fenol (4,00 mg, rendimiento = 2,12 %) como un sólido amarillo-verde.

5-cloro-2-{4-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il}fenol

(compuesto 83)

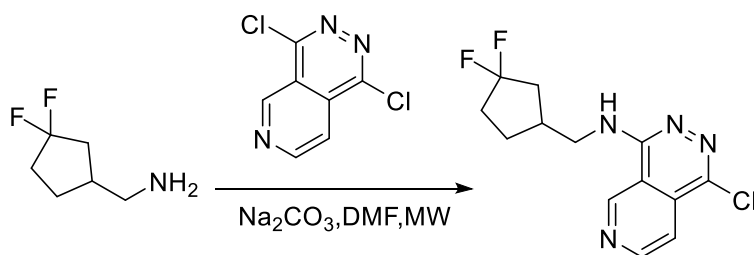
LCMS (ES, m/z): TR=0,65 min, m/z=359[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68-7,65(m, 1H), 7,36-7,29(m, 2H), 7,04-7,02 (m, 2H), 3,80 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).

5 **5-cloro-2-{4-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il}fenol**

LCMS (ES, m/z): TR=1,23 min, m/z=359[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06-7,04 (m, 2H), 3,77 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,23 (s, 6H).

10 **Ejemplo 5. 5-cloro-2-[4-({[(1S)-3,3-difluorociclopentil]metil}amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il}fenol (Compuesto 91)**

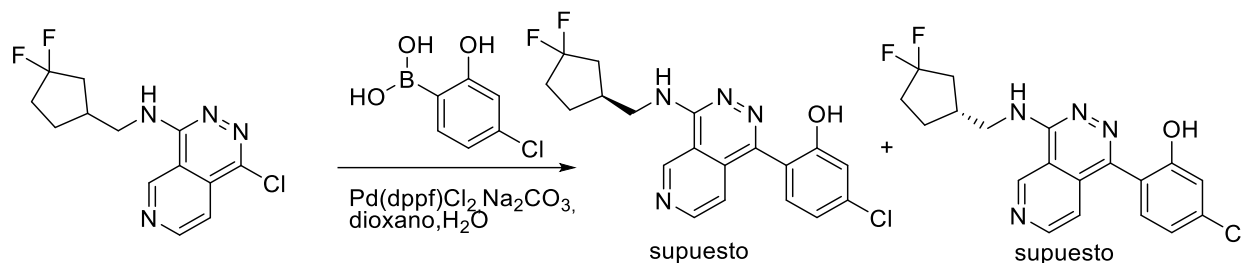
Paso 1: 1-cloro-N-[(3,3-difluorociclopentil)metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina



[0555] En un reactor de tanque a presión de 20 mL se agregó 1-(3,3-difluorociclopentil)metanamina (300 mg, 2,22 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (444 mg, 2,22 mmol, 1,00 equiv), Na₂CO₃ (707 mg, 6,66 mmol, 3,00 equiv), DMF (6,00 mL). La mezcla resultante se sometió a irradiación de microondas durante 30 min a 130 °C. El progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con EtOAc (3 x 5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna: XBridge Prep Phenyl OBD, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: de 40 % B a 55 % B en 10 min, 55 % B; longitud de onda: 254 nm; TR1 (min): 9. Esto da como resultado 1-cloro-N-[(3,3-difluorociclopentil)metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (150 mg, rendimiento=22,62 %) como un sólido amarillo. LCMS: (ES, m/z): TR=0,791 min, m/z=299,0[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,61- 3,57 (m, 5,6 Hz,

2H), 2,71 – 2,63 (m, 1H), 2,46 – 1,75 (m, 5H), 1,65 – 1,55 (m, 1H).

Paso 2: 5-cloro-2-[4-({[(1S)-3,3-difluorociclopentil]metil}amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenol (Compuesto 91)



- 5 [0556] En un vial de 8 mL se agregó 1-cloro-N-[(3,3-difluorociclopentil)metil]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (100 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv), ácido 4-cloro-2-hidroxifenilborónico (69,2 mg, 0,40 mmol, 1,20 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (73,5 mg, 0,10 mmol, 0,30 equiv), dioxano (0,50 mL), Na₂CO₃ (106,44 mg, 1,00 mmol, 3,00 equiv), H₂O (0,10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante
- 10 se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se sometió a elución con PE/EA (1:1) para proporcionar 1-cloro-N-((3,3-difluorociclopentil)metil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (105 mg, pureza = 92 %, mezcla de dos isómeros). El producto de la mezcla (105 mg) se purificó mediante HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones: columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm;
- 15 fase móvil A: Hex(FA al 0,2 %)--HPLC, fase móvil B: MeOH: EtOH=1: 1--HPLC; velocidad de flujo: 20 mL/min; gradiente: de 15 % B a 15 % B en 21 min; longitud de onda: 220/254 nm; TR1(min): 13,98; TR2(min): 17,41; disolvente de muestra: MeOH: DCM=1: 1; volumen de inyección: 0,5 mL; cantidad de ejecuciones: 4. Esto dio como resultado 5-cloro-2-[4-({[(1S)-3,3-difluorociclopentil]metil}amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenol (26,10 mg, rendimiento=19,17 %) como un sólido amarillo y 5-cloro-2-[4-({[(1R)-3,3-difluorociclopentil]metil}amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenol (14,00 mg, rendimiento=10,69 %) como un sólido amarillo.

Primer pico de elución (compuesto 91):

LCMS: (ES, m/z): TR=1,09 min, m/z=391,1[M+1]⁺.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 3,67-3,31 (m, 2H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,35 – 2,31 (m, 1H), 2,24 – 1,95 (m, 4H), 1,66 – 1,61 (m, 1H).

Segundo pico de elución:

LCMS: (ES, m/z): TR=1,09 min, m/z=391,1[M+1]⁺.

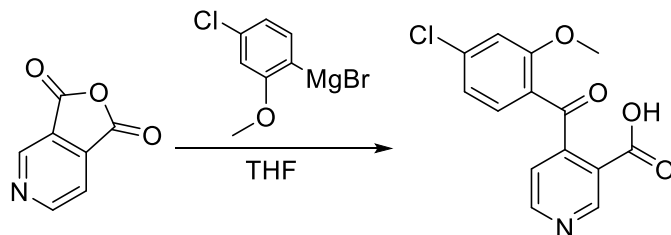
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,73 – 3,58 (m, 2H),

5 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,46 – 2,29 (m, 1H), 2,29 – 1,81 (m, 4H), 1,66 – 1,61 (m, 1H).

De manera similar, la estereoquímica de los compuestos 94, 97, 100 y 105 se asignó arbitrariamente.

10 **Ejemplo 6. 5-cloro-2-(4-[(1*S*,2*S*)-2-hidrox ciclopentil]amino}pirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)fenol) (compuesto 95)**

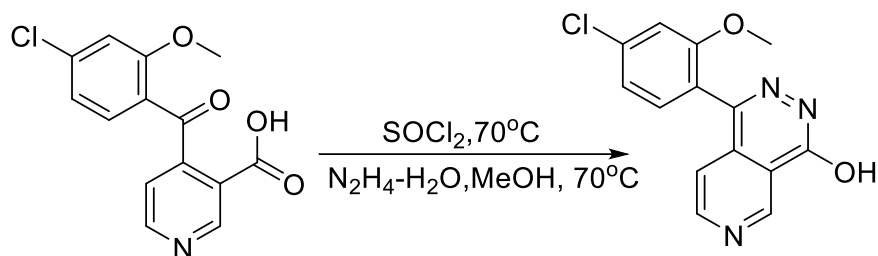
*Paso 1: Síntesis de (1*S*,2*S*)-2-((1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-*d*]piridazin-4-il)amino)ciclopentan-1-ol*



15 [0557] A una solución agitada de furo[3,4-*c*]piridin-1,3-diona (30,0 g, 201,20 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofurano (300 mL) se le agregó bromo(4-cloro-2-metoxifenil)magnesio (0,5 M en THF) (241 mL, 120 mmol, 0,60 equiv) por goteo a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. La

20 reacción se inactivó mediante la adición de agua (150 mL) a 0 °C. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua (3x50 mL). Esto dio como resultado ácido 4-(4-cloro-2-metoxibenzoil)piridin-3-carboxílico (20 g, rendimiento=34,08 %) como un sólido marrón claro. LCMS (ES, m/z): TR=0,662 min, m/z=292,0[M+1]⁺.

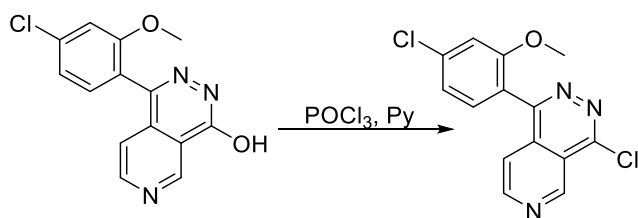
25 *Paso 2: Síntesis de 1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-*d*]piridazin-4-ol*



[0558] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó ácido 4-(4-cloro-2-metoxibenzoil)piridin-3-carboxílico (5,00 g, 17,1 mmol, 1,00 equiv) y SOCl₂ (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C. La reacción se supervisó mediante TLC.

- 5 Después de que se completó la reacción, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 mL), y se agregó a la solución de NH₂NH₂·H₂O (3,43 g, 68,6 mmol, 4,00 equiv), MeOH (50 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración. El producto en bruto
- 10 (4 g, pureza=90 %) se purificó mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01)): columna, XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/L) y ACN (mantenimiento de ACN al 39 % en 17 min); detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-ol (2,0 g, rendimiento=40,6 %) como un sólido
- 15 blanquecino. LCMS: (ES, m/z): TR=0,723 min, m/z=288,0 [M +H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 3,75 (s, 3H).

Paso 3: Síntesis de 4-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazina

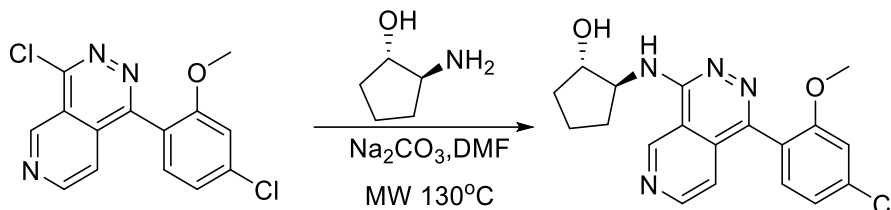


[0559] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó 1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-ol (2,5 g, 8,69 mmol, 1,00 equiv) y POCl₃ (40 mL) y piridina (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C. El progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. La reacción se inactivó con 500 mL de

bicarbonato de sodio (ac.) y 500 mL de EtOAc a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 4-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazina (1,5 g,

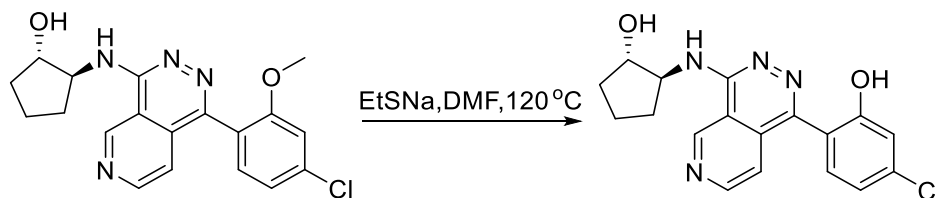
5 rendimiento=56,38 %) como un sólido marrón. LCMS (ES, m/z): TR=0,845 min, m/z=306,0[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 – 9,68 (m, 1H), 9,12 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 3,74 (s, 3H).

Paso 4: Síntesis de (1*S*,2*S*)-2-((1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-*d*]piridazin-4-il)amino)ciclopentan-1-ol



[0560] En un tubo de microondas de 8 mL se agregó 4-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-*d*]piridazina (90 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv), (1*S*,2*S*)-2-aminociclopentan-1-ol (44,6 mg, 0,44 mmol, 1,50 equiv), Na₂CO₃ (93,5 mg, 0,88 mmol, 3,00 equiv) y 2 mL de NMP a temperatura ambiente, la mezcla de reacción final se agitó durante 2 h a 60 °C. el progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. La mezcla de reacción se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): TR=0,629 min, m/z=371 [M+1]⁺.

Paso 5: Síntesis de 5-cloro-2-(4-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentil)amino)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)fenol (compuesto 95)



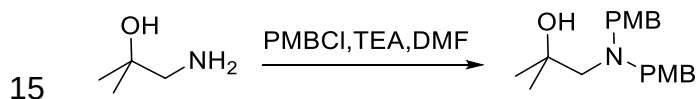
[0561] A la mezcla de reacción de VTT-2772-1 se agregó (etilsulfanil)sodio (371,80 mg, 4,43 mmol, 15,00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción final se agitó durante 2 h a 120 °C. El progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. La reacción se inactivó con 20 mL de agua, se extrajo con DCM (3x20 mL) y después se

concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep., la condición fue: columna: XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 60 mL/min; gradiente: de 26 % B a 46 % B en 8 min, 46 % B; longitud de onda: 254 nm; TR1 (min): 6,5; para proporcionar

- 5 5-cloro-2-(4-[[[(1S,2S)-2-hidrox ciclopentil]amino}pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol)
(44,2 mg, rendimiento=42 %) como un sólido blanquecino. LCMS (ES, m/z): TR=0,598 min, m/z=357[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,73 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,87 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 1H).

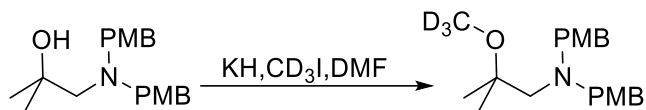
Ejemplo 7. 5-cloro-2-(4-[[[2-(*d*₃)metoxi-2-metilpropil]amino}pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 99)

Paso 1: síntesis de 1-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-2-metilpropan-2-ol



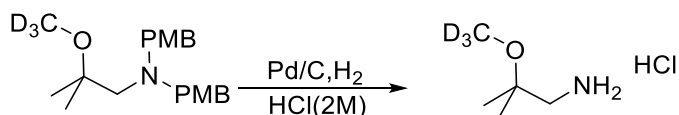
- [0562] En un vial de 40 mL se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (2,00 g, 22,43 mmol, 1,00 equiv), PMBCl (17,57 g, 112,18 mmol, 5,00 equiv), TEA (11,35 g, 112,18 mmol, 5,00 equiv) y DMF (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se supervisó mediante
- 20 LCMS. Después de la inactivación con 30 mL de agua y la extracción con DCM (30 mLx3), la capa orgánica se concentró al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 0 % a 100 % en 30 min; detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 1-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-2-metilpropan-2-ol
- 25 (2,9 g, rendimiento=39,23 %) como un aceite marrón. LCMS (ES, m/z): TR=0,758 min, m/z=330,0[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,38 – 7,17 (m, 4H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H), 4,07 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 5,9 Hz, 9H), 2,57 (s, 2H), 1,09 (s, 6H).

*Paso 2: Síntesis de [2-(*d*₃)metoxi-2-metilpropil]bis[(4-metoxifenil)metil]amina)*



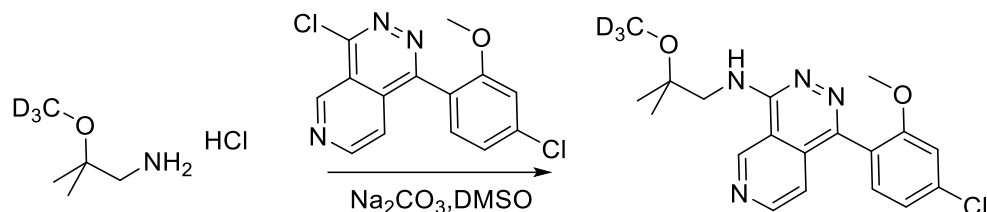
[0563] En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 mL se añadió 1-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-2-metilpropan-2-ol (500 mg, 1,51 mmol, 1,00 equiv), THF (15 mL) y KH (30 %) (1,00 g, 7,55 mmol, 5,00 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Luego se añadió CD₃I (660 mg, 4,55 mmol, 3,00 equiv) en THF (15 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. La reacción se inactivó con 50 mL de NH₄Cl (ac), la mezcla resultante se extrajo con EtOEt (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (ac) (2x50 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 0 % a 100 % en 30 min; detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado [2-(d₃)metoxi-2-metilpropil]bis[(4-metoxifenil)metil]amina (400 mg, rendimiento=76,04 %) como un aceite amarillo. LCMS (ES, m/z): TR=0,812 min, m/z=357,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,31 – 7,18 (m, 4H), 6,95 – 6,79 (m, 4H), 3,79 (s, 6H), 3,56 (s, 4H), 2,45 (s, 2H), 1,06 (s, 6H).

Paso 3: Síntesis de 2-(d₃)metoxi-2-metilpropan-1-amina



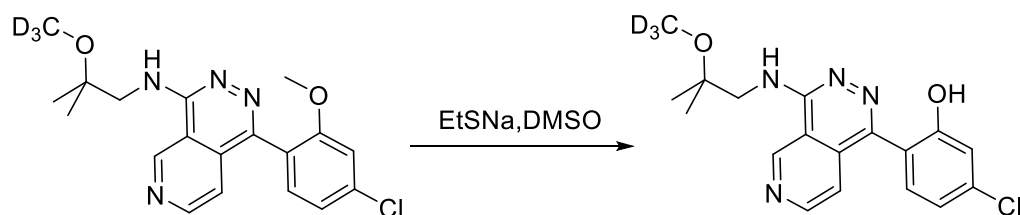
[0564] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó [2-(d₃)metoxi-2-metilpropil]bis[(4-metoxifenil)metil]amina (1,00 g, 2,88 mmol, 1,00 equiv), Pd/C (154 mg, 1,44 mmol, 0,50 equiv) y MeOH (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. El progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. Se añadieron 5 mL de HCl (2 M) a esta solución y luego la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con MeOH (3x10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 2-(d₃)metoxi-2-metilpropan-1-amina (200 mg, rendimiento=48,90 %) como un sólido rojo. LCMS: (ES, m/z): TR=0,268 min, m/z=107,0 [M+H]⁺.

Paso 4: Síntesis de 1-(4-cloro-2-metoxifenil)-N-(2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina



[0565] En un vial de 20 mL se añadió sal de ácido de 2-(d3)metoxi-2-metilpropan-1-amina (104 mg, 0,98 mmol, 2,00 equiv), 4-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazina (150 mg, 0,49 mmol, 1,00 equiv), Na₂CO₃ (259 mg, 2,45 mmol, 5,00 equiv) y DMSO (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. El progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. La mezcla resultante se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS110: (ES, m/z): TR=0,828 min, m/z=376,0[M+1]⁺.

Paso 5: Síntesis de 5-cloro-2-(4-([2-(d3)metoxi-2-metilpropil]amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (compuesto 99)



[0566] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó la mezcla de reacción de VTT-2628-4, se agregó (etilsulfanil)sodio (179 mg, 2,13 mmol, 10,00 equiv) y DMSO (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 120 °C. El progreso de la reacción se supervisó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con MeOH (3x10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto (80 mg, pureza=60 %) se purificó mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01)): columna, XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/L) y ACN (ACN al 20 % hasta 70 % en 8 min), detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 5-cloro-2-(4-([2-(d3)metoxi-2-metilpropil]amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (24,8 mg, rendimiento=32,20 %) como un sólido amarillo. LCMS: (ES, m/z): TR=1,266 min, m/z=362,0[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,68 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H),

7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,34 (s, 6H).

Síntesis de compuestos

- 5 [0567] Los compuestos 1-82 se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo A.
 [0568] Los compuestos 82-105 se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo A o B.
 [0569] Los compuestos 106-116, 127, 129-130 y 132-136 se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo A.
 [0570] Los compuestos 117-126, 128 y 131 se sintetizaron de acuerdo con el
 10 Protocolo B.

Ejemplo 8. Datos de ^1H NMR

Tabla 2. Datos de ^1H NMR

N.º de comp.	^1H NMR
82	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 9,80 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,07 (s, 1H), 3,70 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,23 (s, 6H).
83	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,23 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 2H), 3,80 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).
84	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,27 – 7,25 (m, 1H), 6,59 – 6,56 (m, 2H), 3,79 (d, $J = 2,4$ Hz, 5H), 3,24 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).
85	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,81 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,85 – 6,76 (m, 2H), 3,80 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).
86	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,22 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,86

N.º de comp.	¹ H NMR
	(d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,19 – 7,17 (m, 2H), 3,81 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).
87	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,44 (s, 1H), 9,85 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 3,82 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).
88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,39 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,87 – 8,85 (m, 1H), 7,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,81 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 1,4$ Hz, 6H).
89	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,11 – 3,91 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 2,40 – 2,26 (m, 1H), 2,22 – 2,06 (m, 1H).
90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,94 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,82 – 3,63 (m, 2H), 1,94 – 1,78 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).
91	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,23 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 3,67-3,31 (m, 2H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,35 – 2,31 (m, 1H), 2,24 – 1,95 (m, 4H), 1,66 – 1,61 (m, 1H).
92	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 9,13 (dd, $J = 5,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 5,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 4,05 – 3,90 (m, 2H), 3,87 – 3,79 (m, 1H), 3,77 – 3,73 (m, 1H), 3,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,98 – 2,83 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H).
93	¹ H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,72 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 9,01 (dd, $J = 5,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 6,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,41 (dd,

N.º de comp.	¹ H NMR
	$J = 8,0, 1,0 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 4,22 (dd, $J = 15,5, 2,8 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 3,90 – 4,05 (m, 1H), 3,87 – 3,68 (m, 2H), 3,25 (d, $J = 8,9 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 3,14 (s, 3H), 2,50 – 2,30 (m, 1H), 2,25 – 1,95 (m, 3H).
94	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,98 (d, $J = 5,6 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,52 – 7,32 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 4,20 (dd, $J = 19,0, 2,5 \text{ Hz, } 2\text{H}$), 4,02 – 3,83 (m, 4H), 2,39 – 2,19 (m, 2H).
95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,73 (d, $J = 1,0 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8,87 (d, $J = 5,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,52 (d, $J = 5,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,38 (d, $J = 8,0 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,05 (d, $J = 8,0 \text{ Hz, } 2\text{H}$), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 1H).
96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (d, $J = 0,9 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 9,13 (d, $J = 5,5 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,67 – 7,65 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,1 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,18 – 7,02 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 0,86 – 0,63 (m, 4H).
97	¹ H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 10,43-10,28 (m, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,90-8,88 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 3H).
98	¹ H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 10,24 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 5,6 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,92 (d, $J = 6,4 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 2H), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,50 – 2,48 (m, 1H), 2,41 – 2,34 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,02 – 1,89 (m, 1H).
99	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,68 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 5,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 7,1 \text{ Hz, } 2\text{H}$), 3,88 (s, 2H), 1,34 (s, 6H).
100	¹ H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,69 (d, $J = 1,1 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8,85

N.º de comp.	¹ H NMR
	(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 3,71-3,61 (m, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,59 -3,49 (m, J = 9,6, 5,5 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
101	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 9,67 – 9,62 (m, 1H), 8,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,53 -7,51 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,11 – 3,95 (m, 2H), 3,88 – 3,84 (m, J = 4,7 Hz, 1H), 3,82 – 3,67 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,43 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,40 – 2,34 (m, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 1H).
102	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H).
103	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,16 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,04 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 5,5 Hz, 2H).
104	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,66 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,23 (m, 5H), 7,08 – 6,99 (m, 3H), 4,89 (d, J = 5,9 Hz, 2H).
105	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 9,71 (s, 1H), 8,87-8,85 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,39-7,37 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).
106	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 1H), 7,33 – 7,32 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 – 6,76 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 3,69 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,23 (s, 6H).

N.º de comp.	¹ H NMR
107	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,83 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 3,69 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,91 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,29 – 1,21 (m, 12H).
108	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 5,05 (s, 1H), 3,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H).
109	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,03 (d, J = 18,8 Hz, 3H), 1,23 (s, 7H).
110	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,25 (m, 2H), 7,15 – 6,90 (m, 2H), 4,92 – 4,74 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,88 – 3,69 (m, 2H), 2,41 – 2,24 (m, 1H), 2,19 – 1,99 (m, 1H).
111	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,04 (t, 2H), 3,87 – 3,72 (m, 2H), 3,72 – 3,49 (m, 4H), 2,88 – 2,74 (m, J = 13,1, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 1H), 1,79 – 1,64 (m, 1H).
112	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,57 (s, 1H), 3,96 – 3,78 (m, 5H), 3,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H).
113	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,95 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,11-4,06 (m,

N.º de comp.	¹ H NMR
	1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
114	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,92 – 8,77 (m, 1H), 8,04 (t, J ₁ = J ₂ = 5,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,13 – 6,97 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 1H), 3,71 – 3,58 (m, 1H), 3,58 – 3,48 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
116	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,72-9,68 (m, 1H), 8,89-8,87 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H).
117	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,22 (s, 1H), 9,81 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,35 – 7,33 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 5,6, 0,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,16 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,35 - 4,37 (m, 1H), 4,20 – 4,13 (m, 1H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 1,98 – 1,96 (m, 1H), 1,79 – 1,71 (m, 3H), 1,64 – 1,52 (m, 1H).
118	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 9,58 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 12,9 Hz, 2H).
119	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 9,62 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,64-3,53 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
120	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 5,11 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,03 – 3,57 (m, 4H).
121	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 9,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz,

N.º de comp.	¹ H NMR
	1H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 3,71-3,61 (m, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,59 -3,49(m, J = 9,6, 5,5 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
122	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,19 (m, 2H), 7,12 – 6,92 (m, 2H), 5,11 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,11 – 3,55 (m, 4H).
123	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,89 (ddd, J = 11,3, 4,4, 1,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,57 – 3,49 (m, 2H), 3,30 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 2H), 2,13 (dq, J = 11,2, 7,3, 3,4 Hz, 1H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,31 (qd, J = 12,1, 4,5 Hz, 2H).
124	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 2H), 4,32 – 4,20 (m, 2H), 4,12 – 4,02 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 3,63 – 3,52 (m, 1H), 3,50 – 3,24 (m, 3H).
125	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 2H), 3,88 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,30 (s, 4H).
126	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,31 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 4,84 – 4,76 (m, 2H), 2,81 – 2,68 (m, 2H), 2,41 – 2,33 (m, 3H), 2,02 (s, 1H).
127	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,03 (s, 2H), 4,61 – 4,54 (m, 1H), 3,18 – 3,12 (m, 2H), 2,87 – 2,80 (m, 2H).

N.º de comp.	¹ H NMR
128	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,04 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,52 (dtt, J = 11,1, 7,0, 3,9 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 11,7, 4,4, 2,1 Hz, 2H), 3,49 (td, J = 11,8, 2,1 Hz, 2H), 2,04 (ddd, J = 12,6, 4,5, 2,1 Hz, 2H), 1,71 (qd, J = 12,0, 4,4 Hz, 2H).
129	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 5,05 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,86 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 3,77 (dt, J = 12,1, 5,7 Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 13,3, 6,5 Hz, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,09 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 1,78 (q, J = 9,4 Hz, 1H), 1,65 (p, J = 9,8 Hz, 1H), 1,24 (q, J = 9,8 Hz, 1H).
131	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,47 – 9,34 (m, 1H), 8,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,40 – 3,15 (m, 6H), 1,92 – 1,80 (m, 6H).
132	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,48 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 4,81 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,69 – 3,59 (m, 1H), 2,16 – 1,99 (m, 2H), 1,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,33 (d, J = 7,6 Hz, 4H).
133	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,21 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 3,69 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,36 – 3,31 (m, 10H), 1,23 (s, 6H).
134	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,82 – 9,77 (m, 1H), 8,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 6,78 (m, J ₁ = 5,6, J ₂ = 2,4 Hz, 2H),

N.º de comp.	¹ H NMR
	5,09 (s, 1H), 3,69 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H).
135	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,69 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,36 (s, 6H).
136	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,61 – 6,54 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 3,79 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,68 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,23 (d, J = 1,4 Hz, 6H).

Ejemplo 9. Actividad biológica de los compuestos de la presente descripción

[0571] La actividad biológica de los compuestos de la presente descripción se determinó mediante la utilización del ensayo descrito en el presente documento.

5 Ensayo de NLRP3 en PBMC de ser humano

[0572] *Reactivos:* PBMC humanas (normales): iXCells, cat. n.º 10HU-003; medio RPMI 1640 con GlutaMAX: ThermoFisher, cat. n.º 61870127 (*medios completos:* D-glucosa a 4,5 g/L, FBS al 10 %, NaPyr a 100 mM, Pen/Estrep al 1 %, HEPES a 10 mM y ®-mercaptoetanol a 0,05 mM; *medios de ensayo:* D-glucosa a 4,5 g/L, NaPyr a 100 mM, Pen/Estrep al 1 %, HEPES a 10 mM y mercaptoetanol a 0,05 mM, placas con fondo en V de 96 pocillos: Costar, cat. n.º 3894, LPS (E. coli O26:B6): Sigma, cat. n.º L2654, solución madre a 5 mg/mL en PBS, ATP: Sigma, cat. n.º A6419, preparado en una solución madre a 250 mM en HEPES a 1 M (con ajuste hasta un pH de 7,4).

15 [0573] *Ensayo de NLRP3 en PBMC de ser humano:* Las PBMC crioconservadas se descongelaron rápidamente en un baño de agua a 37 °C durante 2 min. A continuación, las células se centrifugaron a 1200 RPM durante 5 min y se volvieron a suspender en ~50 mL de medio completo RPMI 1640 fresco. Se realizó un conteo mediante el uso de un hemocitómetro y se ajustó hasta $2,5 \times 10^5$ células/mL. Se colocaron placas de 96 pocillos en forma de V con 200 µL de PMBC (5×10^4) por pocillo y posteriormente se
20 incubaron durante la noche a 37 °C con CO₂ al 5 %. A continuación, se prepararon

medios de ensayo que contenían LPS a 100 ng/mL. A continuación, las PBMC se centrifugaron a 1200 RPM durante 5 min, se aspiró el medio que contenía suero y se añadieron inmediatamente 150 µL/pocillo de medio de ensayo + LPS. Se añadió medio de ensayo sin LPS en los pocillos de control sin tratamiento. A continuación, las células

5 se cebaron con LPS durante 4 h a 37 °C con CO₂ al 5 %. Se preparó una curva de respuesta a la concentración (CRC) del compuesto de prueba 1000X en DMSO al 100 %. Luego, la CRC se diluyó 1:50 en medio de ensayo y luego se diluyó de manera adicional en 1:5X en medio de ensayo, lo que dio como resultado una CRC 4X final en DMSO al 0,4 %/medio de ensayo. A continuación, se transfirieron 50 µL/pocillo de compuesto de

10 ensayo CRC 4X o vehículo (DMSO al 0,4 %/medio de ensayo) a cada pocillo y posteriormente se incubaron durante 30 min a 37 °C con CO₂ al 5 %. Las células se estimularon mediante la adición de 4 µL de ATP a 250 mM, mediante el uso de una solución madre a 250 mM preparada en Hepes a 1 M sin dilución adicional (para una concentración final de 5 mM), durante 1 h a 37 °C con CO₂ al 5 %. Luego, las placas se

15 centrifugaron a 1200 RPM durante 5 min; y se transfirieron 50 µL del medio a una placa de almacenamiento limpia de 96 pocillos para mediciones de citocinas mediante el uso de la plataforma de mesoescala, y se almacenaron a -80 °C hasta que se analizaron. Los compuestos se añadieron 30 minutos antes de cebar las células con LPS cuando se requería cuantificar el TNFα en el panel de citocinas para confirmar la selectividad.

20 [0574] La **Tabla A** asigna a cada compuesto un código de potencia en el Ensayo de NLRP3 en PBMC de ser humano: A, B, C o D. De acuerdo con el código, A representa un valor de IC₅₀ <0,3 µM; B representa un valor de IC₅₀ ≥0,3 µM y <0,5 µM; C representa un valor de IC₅₀ ≥0,5 µM y <1,0 µM; D representa un valor de IC₅₀ ≥1,0 µM.

Tabla A.

N.º de comp.	IC ₅₀ de PBMC
5	B
6	D
7	A
11	A
14	B

N.º de comp.	IC ₅₀ de PBMC
15	D
20	B
21	B
23	C
82	A
83	A
89	A
91	A
93	A

Sangre entera humana – NLRP3

[0575] Se usaron tubos recubiertos con litio y heparina para recolectar sangre de los voluntarios. Las muestras de sangre se distribuyeron en placas de 96 pocillos mediante el uso de 90 µl por pocillo. Se realizó cebado mediante la adición de 5 µl de LPS (O26:B6; Sigma L-2654) en una concentración final de 1 µg/ml durante 4,5 horas en una incubadora humedecida con 37 °C, CO₂ al 5 %. Treinta minutos antes de la activación de NLRP3, se agregó 5 µl de una solución de compuesto 20X o vehículo (DMSO al 2 %) a cada pocillo y las placas se incubaron en un agitador (450 rpm) en una incubadora humedecida con 37 °C, CO₂ al 5 %. Luego, se realizó la activación mediante la adición de 3,3 µl de una solución de ATP 31X por pocillo. Al final de la estimulación de 30 minutos, las placas se centrifugaron (800 g, 10 min, temperatura ambiente), y el plasma de cada pocillo se congeló a -80 °C. Se analizaron los niveles de IL-1β en el sobrenadante mediante el uso de un ensayo de mesoscale discovery (MSD K151TUK) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se extrajo sangre entera humana de voluntarios sanos después de obtener el consentimiento informado por escrito.

[0576] La Tabla B asigna a cada compuesto un código para la potencia en el ensayo de NLRP3 en sangre entera humana (hWB, por su sigla en inglés): A o B. De acuerdo con el código, A representa un valor de IC₅₀ ≤ 1,0 µM; B representa un valor de IC₅₀ > 1,0 µM.

Tabla B

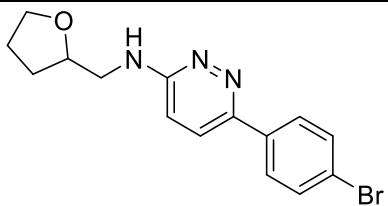
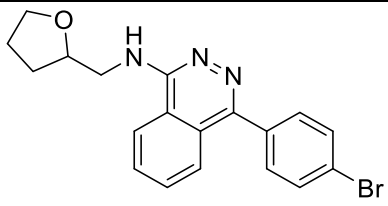
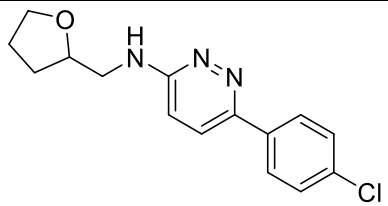
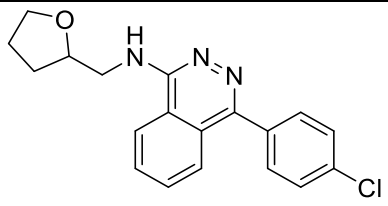
N.º de comp.	IC ₅₀ hWB
1	A
2	A
3	B
4	B
5	A
6	A
7	D
8	A
9	C
10	D
11	A
12	B
13	A
14	C
15	C
16	C
17	D
18	A
19	B
20	B
21	A
22	C
23	D
24	A
106	A
107	A
108	A
109	A
110	A

N.º de comp.	IC ₅₀ hWB
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
126	A
127	A
128	A
129	A
130	A
131	A
133	A
134	A
136	A

Ejemplo 10. Potencia de los compuestos

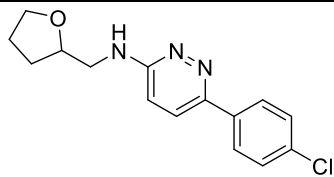
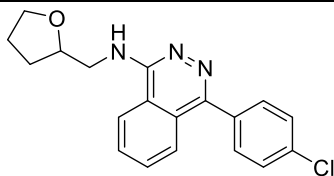
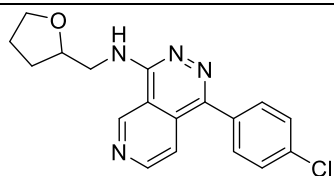
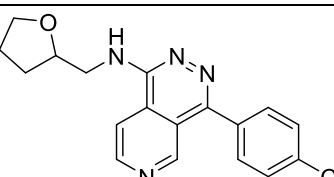
[0577] La siguiente tabla muestra que se observó una potencia mejorada. Se observa en la presente descripción que los análogos de piridina bicíclicos fusionados presentan actividades mejoradas con respecto a las piridazinas monocíclicas tal como lo ilustran las potencias en el ensayo de PBMC:

Tabla C

Estructura del compuesto	IC ₅₀ de PBMC (μM)
	3,8
	0,19
	64
	0,27

Además, también se observa que el regioisómero de la piridopiridazina específico de la presente descripción muestra una mejora de la potencia con respecto a otros regioisómeros. La introducción del átomo de nitrógeno dentro de la estructura bicíclica también permite la unión de proteínas que se correlaciona con potencias mejoradas en sangre entera:

Tabla D

Estructura del compuesto	IC ₅₀ de PBMC (μM)	IC ₅₀ hWB (μM)
	64	>50
	0,27	>50
	0,36	8,6
	2,9	42

EQUIVALENTES

[0578] Los detalles de una o más modalidades de la descripción se indican en la descripción adjunta anterior. Si bien se puede utilizar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento para llevar a la práctica o analizar la presente descripción, a continuación se describirán los métodos y materiales ilustrativos. Otros elementos, objetos y beneficios de la descripción serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también incluyen el plural, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se indique de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado según lo entiende comúnmente la persona experta en la técnica a la que pertenece la presente descripción. Todas las patentes y publicaciones que se citan en la presente memoria descriptiva se incorporan mediante referencia.

[0579] La descripción anterior se ha presentado únicamente con fines ilustrativos y no se pretende que limite la descripción a la forma precisa descrita, excepto en cuanto a las

reivindicaciones anexadas a ella.