

COMPUESTOS DE 6-AMINOPIRAZOLOPIRIMIDINA Y USO FARMACÉUTICO DEL MISMO**CAMPO TÉCNICO**

5 [0 0 0 1]

La presente invención se refiere a un compuesto de 6-aminopirazolopirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene actividad inhibidora del inflamasoma NLRP3y, una composición farmacéutica que comprende el mismo y su uso médico, etc.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0 0 0 2]

NLRP3 (NOD-, LRR-, y proteína 3 que contiene el dominio de pirina) es un receptor de reconocimiento de patrones que pertenece a la familia de los NLR (receptores tipo NOD), y también se expresa en células no inmunitarias tales como las células epiteliales glomerulares y células epiteliales tubulares, así como en fagocitos tales como macrófagos y microglía.

[0 0 0 3]

El NLRP3 reconoce los DAMP (patrones moleculares asociados a peligros) que son un patrón molecular específico de los factores de daño celular, tales como ATP, HMGB1, S100, cristales de urato y sílice, y los PAMP (patrones moleculares asociados a patógeno) que son un patrón molecular específico de los microorganismos patógenos, tales como virus, bacterias y hongos, y se une a estas moléculas para activarse.

[0 0 0 4]

La NLRP3 activada se asocia con una proteína adaptadora, ASC (Proteína tipo punto asociada a la apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento de caspasa), y con una proteasa de cisteína, la caspasa 1, por interacción proteína-proteína para formar un inflamasoma de NLRP3, que es un complejo proteico celular. La formación de un inflamasoma NLRP3 convierte a la caspasa 1 del complejo en su forma activada, y la caspasa 1 activada convierte la proIL-1 β , que es un precursor de una citocina proinflamatoria, la IL-1 β , en una forma activada de IL-1 β , mientras que también convierte la proIL-18, que es un precursor de la IL-18, en una forma activada de IL-18. La IL-1 β activada secretada fuera de la célula induce la producción de citocinas proinflamatorias por parte de las células circundantes, y activa células inmunitarias tales como los linfocitos T, lo que provoca reacciones inflamatorias.

[0 0 0 5]

En los pacientes con esclerosis múltiple, se observó el aumento de la cantidad de DAMP en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo (Bibliografía no de patente 1), y también se observó el aumento del nivel de expresión de la caspasa 1 en los sitios implicados y el aumento de la cantidad de IL-1 β en el líquido cefalorraquídeo (Bibliografía no de patente 2). Se ha informado que la microglía activada estaba presente en los sitios implicados durante la fase progresiva crónica de esta enfermedad (Bibliografía no de patente 3), y la microglía activada estimulada por los DAMP produjo citocinas proinflamatorias tales como la IL-1 β , que indujo la inflamación del nervio y el trastorno nervioso (Bibliografía no de patente 4). En consecuencia, se considera que el inflamasoma NLRP3 está implicado en la expresión de los estados de enfermedad de la esclerosis múltiple.

[O O O 6]

Los ratones del modelo MOG35-55EAE obtenidos mediante la sensibilización de la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG) expresaron un deterioro de la función motora como el que se observa en la esclerosis múltiple. La aparición del deterioro de la función motora se inhibió en los ratones con inactivación (knockout) de NLRP3 en el modelo MOG35-55EAE (Bibliografía no de patente 5). La desmielinización del nervio central, tal como se observa en la esclerosis múltiple, se expresó en los ratones del modelo de cuprizona, obtenidos mediante la administración de un compuesto de quelato de cobre, la cuprizona, a los ratones, mientras que el progreso de la desmielinización se retrasó en los ratones con knockout de NLRP3 en el modelo de la cuprizona (Bibliografía no de patente 6). La administración de un inhibidor del inflamasoma NLRP3, JC-171, después del inicio inhibió el deterioro de la función motora en el modelo MOG35-55EAE (Bibliografía no de patente 7). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

[O O O 7]

Se ha informado el aumento de la expresión de los genes relacionados con el inflamasoma NLRP3 en el riñón de los pacientes que padecen una enfermedad renal crónica (Bibliografía no de patente 8, 9). Además, se ha informado la actividad inhibidora de la proteinuria y de la fibrosis tubulointersticial mediante el bloqueo de NLRP3 en un modelo no clínico de enfermedad renal crónica, es decir, un modelo de riñón 5/6 enucleado (Bibliografía no de patente 10). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

[O O O 8]

Se ha informado el aumento de la expresión de los genes relacionados con el inflamasoma de NLRP3 en el intestino de los pacientes que padecen enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) (Bibliografía no de patente 11). Se ha informado de que la IL-1 β producida por la activación del NLRP 3 estaba aumentada en la mucosa

intestinal de los pacientes con IBD, y que el aumento de la secreción de IL-1 β de la región colónica se correlacionó positivamente con el deterioro del estado de la enfermedad (Bibliografía no de patente 11). También se ha informado que la disfunción de CARD8, que regula negativamente la actividad del inflammasoma, aumenta la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn, y que la activación del inflammasoma NLRP3 aumenta la producción de IL-1 β a partir de los monocitos (Bibliografía no de patente 12). La supresión de la patología intestinal por la deficiencia de NLRP3 se ha informado en el modelo de colitis inducida por TNBS, un modelo de colitis (Bibliografía no de patente 13). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

10 [O O O 9]

Se ha informado el aumento de la expresión de los genes relacionados con el inflammasoma NLRP3 en la región arteriosclerótica de las arterias coronarias de los pacientes que sufren un infarto de miocardio (Bibliografía no de patente 14). Además, se ha informado la supresión de la formación de lesiones mediante la inactivación de NLRP3 en ratones deficientes en el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) alimentados con una dieta rica en grasas, un modelo de arteriosclerosis (Bibliografía no de patente 15). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP se puede convertir en un fármaco para tratar la arteriosclerosis.

[O O 1 O]

El síndrome periódico asociado a la criopirina (CAPS), nombre genérico de las enfermedades autoinflamatorias causadas por la mutación activadora del gen NLRP3, se clasifica en 3 tipos de enfermedad, de la siguiente manera: un tipo de enfermedad leve de síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS), un tipo de enfermedad moderada de síndrome de Muckle-Wells (MWS), un tipo de enfermedad grave de síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico (CINCA) o enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID) (Bibliografía no de patente 16). Se han descrito más de 200 mutaciones en el gen NLRP3 en el CAPS (Bibliografía no de patente 17). Estas mutaciones del gen NLRP3 provocan la formación y activación del inflammasoma NLRP3 incluso en ausencia de una señal de activación. Los ratones que expresan mutaciones de NLRP3 relacionadas con el CAPS presentan una inflamación sistémica letal dependiente de la IL-1 β y la IL-18, que son el inflammasoma NLRP3 y una molécula de transducción de señales en la dirección 3' (Bibliografía no de patente 18). En una cepa de ratones que expresan mutaciones de NLRP3 relacionadas con CAPS, CY-09, un inhibidor del inflammasoma NLRP3, suprimió la inflamación letal sistémica y mejoró la supervivencia (Bibliografía no de patente 19). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento del CAPS.

[O O 1 1]

Se ha informado el aumento de la expresión de los genes relacionados con el inflammasoma NLRP3 en los tejidos del hígado de los pacientes que padecen esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (Bibliografía no de patente 20). Además, se ha informado de la supresión de la fibrogénesis hepática por la inactivación de NLRP3 en un modelo alimentado con una dieta deficiente en aminoácidos, un modelo de NASL (Bibliografía no de patente 20). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para tratar la NASH.

[O O 1 2]

En la gota y artritis gotosa, los cristales de urato depositados en la articulación y los tejidos periarticulares inducen la inflamación (Bibliografía no de patente 21). Los cristales de urato activan el NLRP3 de los macrófagos para que produzcan IL-1 β e IL-18 (Bibliografía no de patente 22). OLT1177, un inhibidor del inflammasoma NLRP3, suprimió la artritis en un modelo de artritis intraarticular inyectada con urato (Bibliografía no de patente 23). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de la gota y artritis gotosa.

15 [O O 1 3]

Se ha informado el aumento de la expresión de los genes relacionados con el inflammasoma NLRP3 en la sinovia de las articulaciones y en las células mononucleares de la sangre periférica de los pacientes que padecen artritis reumatoide (Bibliografía no de patente 24). Además, se ha informado el aumento de la expresión de los genes relacionados con el inflammasoma NLRP3 en la sinovia en la artritis inducida por colágeno, un modelo de artritis reumatoide (Bibliografía no de patente 25). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de la artritis reumatoide.

[O O 1 4]

Se ha informado que el trinitroclorobenceno, que induce la dermatitis de contacto, aumenta la producción de IL-1 β de los queratinocitos de la piel humana a través de la activación del NLRP3, y que la inactivación (knockout) del NLRP3 inhibe el desarrollo de la dermatitis en un modelo de dermatitis inducido por el trinitroclorobenceno, un modelo de dermatitis de contacto (Bibliografía no de patente 26). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para tratar la dermatitis de contacto.

30 [O O 1 5]

Se ha informado el aumento de la expresión de los genes relacionados con el inflammasoma NLRP3 en el líquido lagrimal y la superficie ocular de los pacientes que sufren de ojo seco (Bibliografía no de patente 27 y 28). Además, se ha informado que el aumento de la expresión de los genes relacionados con el inflammasoma NLRP3 y el aumento de la producción de IL-1 β se observaron cuando se aplicó estrés hipertónico a las células epiteliales de la córnea humana cultivadas para inducir

una afección de ojo seco, y que la producción de IL-1 β se suprimió mediante la reducción de la expresión (knockdown) del gen NLRP3 (Bibliografía no de patente 28). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento del ojo seco.

5 [O O 1 6]

Se ha informado del aumento de la expresión del dominio ASC del inflammasoma NLRP3 en los macrófagos y neutrófilos infiltrados en el tejido miocárdico de pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (Bibliografía no de patente 29). Además, se ha informado que el aumento de la expresión de los genes relacionados con el inflammasoma NLRP3 se observó en el sitio de infarto en un
10 modelo de isquemia-reperusión, un modelo de infarto de miocardio, y que el knockdown del gen NLRP3 disminuyó el área del infarto y suprimió la reducción de la contractilidad miocárdica (Bibliografía no de patente 30). Por consiguiente, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de la enfermedad cardíaca isquémica, tal como el infarto agudo de miocardio.

15 [O O 1 7]

Se ha informado que la expresión de la IL-1 β o la IL-18 aumentó en los sueros y glomérulos de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) (Bibliografía no de patente 31, 32), y que la expresión del gen NLRP3 y la producción de IL-1 β aumentaron en los macrófagos (Bibliografía no de patente 33). En los ratones Nlrp3-R258W, que tienen una mutación activadora del gen NLRP3,
20 se exacerbaban los síntomas similares a los de la nefritis lúpica causados por la administración de pristano (Bibliografía no de patente 34). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento del LES.

[O O 1 8]

Además de las enfermedades anteriores, las enfermedades para las que se espera que
25 un inhibidor del inflammasoma NLRP3 sea eficaz incluyen artritis idiopática juvenil sistémica (Bibliografía no de patente 35), pericarditis recurrente (Bibliografía no de patente 36), enfermedad de Still de inicio en la edad adulta (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos) (Bibliografía no de patente 37), síndrome de Schnitzler (Bibliografía no de patente 38) deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1 (Bibliografía no de patente 39), fiebre mediterránea
30 familiar (Bibliografía no de patente 40), deficiencia de mevalonato cinasa (Bibliografía no de patente 40), síndrome de hiper IgD (Bibliografía no de patente 40), síndrome periódico asociado al receptor del TNF (Bibliografía no de patente 40), enfermedad de Behcet (Bibliografía no de patente 41), cáncer de pulmón (Bibliografía no de patente 42) y similares. Se ha informado que el anticuerpo anti-IL-1 β , tal como canakinumab, y el inhibidor de IL-1, tal como rilonacept, son eficaces para el tratamiento de
35 estas enfermedades. Debido a que el inflammasoma NLRP3 está implicado en la producción de citocinas

proinflamatorias tales como IL-1 β , se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 puede convertirse en un fármaco para el tratamiento de estas enfermedades.

[O O 1 9]

Se ha informado que el genotipo NLRP3 rs10733113 está significativamente
5 aumentado en pacientes con psoriasis y aumenta la susceptibilidad a la psoriasis (Bibliografía no de patente 43). Además, se ha informado que la deficiencia de NLRP3 suprime los síntomas psoriásicos en un modelo de psoriasis inducido por IL-23, un modelo de psoriasis (Bibliografía no de patente 44). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de la psoriasis.

10 [O O 2 0]

La gota, la aterosclerosis (arteriosclerosis), y la enfermedad renal crónica que están relacionadas con la activación del inflamasoma NLRP3, involucran hipertensión. Se ha informado que la deficiencia de NLRP3 suprime la hipertensión en un modelo de ratón de estenosis de la arteria renal
15 izquierda (Bibliografía no de patente 45). Además, se ha informado que MCC950, un inhibidor del inflamasoma NLRP3, suprime la hipertensión en un modelo de ratón de sal de acetato de desoxicorticosterona (Bibliografía no de patente 46). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de la hipertensión.

[O O 2 1]

Se ha informado que la expresión de NLRP3 está aumentada en las membranas
20 fibrovasculares de los pacientes con retinopatía diabética (Bibliografía no de patente 47). Además, la expresión de NLRP3 está aumentada en un modelo de retinopatía inducida por STZ, un modelo de retinopatía diabética (Bibliografía no de patente 48). En este modelo, se ha informado que la disminución de la expresión de NLRP3 mediante ARNhc NLRP3 muestra una disminución de las secreciones de IL-1 β y VEGF, aumento de la masa de células ganglionares y recuperación del daño
25 retiniano (Bibliografía no de patente 49). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para tratar la retinopatía diabética.

[O O 2 2]

La activación del inflamasoma NLRP3 se produce en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, pacientes con MCI (deterioro cognitivo leve) y ratones APP/PS1, un modelo
30 de ratón de enfermedad de Alzheimer. La deficiencia de NLRP3 en los ratones APP/PS1 suprime el desarrollo del deterioro de la memoria espacial (Bibliografía no de patente 50). El MCC950, un inhibidor de NLRP3, suprime la activación de NLRP3 en la microglía y mejora la disfunción cognitiva en los ratones APP/PS1 (Bibliografía no de patente 51). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para tratar la enfermedad de Alzheimer y MCI.

35 [O O 2 3]

En la sustancia negra de los pacientes con la enfermedad de Parkinson y en los ratones inyectados con α -sinucleína PFF (fibrilla preformada), un modelo patológico de la enfermedad de Parkinson, se produce un aumento de la expresión de las moléculas relacionadas con el inflamasoma NLRP3 y la activación del inflamasoma NLRP3 en la microglía (Bibliografía no de patente 52). En ratones inyectados con α -sinucleína PFF, el MCC950, un inhibidor de NLRP3, inhibe la activación de NLRP3 en la sustancia negra y suprime la muerte neuronal de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (Bibliografía no de patente 52). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se convertirá en un medicamento para tratar la enfermedad de Parkinson.

[O O 2 4]

En los pacientes con la enfermedad de Huntington, los niveles de IL-1 β en el líquido cefalorraquídeo, una citocina asociada al inflamasoma NLRP3, están aumentados (Bibliografía no de patente 53). El nivel de expresión del inflamasoma NLRP3 está aumentado en el estriado de los ratones R6/2, un modelo de la enfermedad de Huntington (Bibliografía no de patente 54). MCC950, un inhibidor de NLRP3, inhibe la activación del inflamasoma NLRP3 en el estriado de los ratones R6/2, suprime la muerte neuronal en el estriado y suprime la progresión de los síntomas (Bibliografía no de patente 55). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para tratar la enfermedad de Huntington.

[O O 2 5]

Las expresiones del inflamasoma NLRP3, IL-18 y caspasa 1 activa están aumentadas en la médula espinal de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (Bibliografía no de patente 56). En la médula espinal de ratones SOD1G93A y ratones TDP-43Q331K, que son ratones del modelo ALS, aumentan las expresiones de ARNm de IL-1 β , Nlrp3, Pycard y Casp1 (Bibliografía no de patente 57). MCC950, un inhibidor de NLRP3, inhibe la activación de NLRP3 inducida por la proteína SOD1G93A y TDP-43 en la microglía y disminuye la producción de IL-1 β (Documento no de patente 57). En ratones SOD1G93A, la deficiencia de IL-1 β o caspasa 1 prolonga el tiempo de supervivencia, y la administración de anticuerpos contra el receptor de IL-1 β suprime la progresión de la enfermedad y prolonga el tiempo de supervivencia (Bibliografía no de patente 58). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se convierte en un fármaco para el tratamiento de la ALS.

[O O 2 6]

El nivel de expresión del inflamasoma NLRP3 está aumentado en el tejido cerebral y en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con lesión cerebral traumática (TBI) (Bibliografía no de patentes 59 y 60). En el tejido cerebral de las ratas modelo de TBI, el nivel de expresión del inflamasoma NLRP3 está aumentado, y los niveles de expresión de IL-1 β e IL-18 también están aumentados (Bibliografía no de patente 61). El MCC950, un inhibidor del NLRP 3, inhibe la producción de IL-1 β en ratones modelo de TBI y suprime el desarrollo de los síntomas neurológicos después de

la lesión cerebral (Bibliografía no de patente 62). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de TBI.

[O O 2 7]

En los pacientes con infarto cerebral; ratones con oclusión de la arteria cerebral media (MCAO), modelo de infarto cerebral; y en ratas del modelo de hemorragia intracerebral, las expresiones del inflammasoma NLRP3, IL-1 β e IL-18 están aumentadas en el tejido cerebral (Bibliografía no de patente 63 y 64). Además, el MCC950, un inhibidor del NLRP 3, mostró efectos neuroprotectores en el modelo de MCAO y en las ratas del modelo de hemorragia intracerebral. En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para tratar el infarto cerebral y la hemorragia intracerebral.

[O O 2 8]

La expresión del inflammasoma NLRP está aumentada en el tejido cerebral de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y en los ratones del modelo de epilepsia inducida por pilocarpina (Bibliografía no de patente 65 y 66). Además, en los ratones del modelo de epilepsia inducida por pilocarpina, la deficiencia del inflammasoma NLRP3 y la administración de MCC950, un inhibidor del NLRP3, suprimen la apoptosis de las neuronas del hipocampo, lo que provoca el desarrollo de la epilepsia (Bibliografía no de patente 66). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de la epilepsia.

[O O 2 9]

En la sangre periférica de los pacientes con enfermedades depresivas, el nivel de expresión del inflammasoma NLRP3, el nivel de IL-1 β y el nivel de IL-18 están aumentados, y el nivel de IL-1 β se correlaciona con la puntuación de los síntomas de la depresión (Bibliografía no de patente 67). En un modelo inducido por LPS, un modelo inducido por estrés crónico o un modelo de derrota social, que son modelos patológicos de enfermedad depresiva, el nivel de expresión del inflammasoma NLRP3, IL-1 β o IL-18 en el tejido cerebral aumenta, y el inflammasoma NLRP3 se activa (Bibliografía no de patente 68, 69 y 70). En los modelos patológicos, la administración de MCC950, un inhibidor de NLRP3, o la deficiencia de NLRP3 mejora los síntomas depresivos (Bibliografía no de patente 69 y 70). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflammasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de la enfermedad depresiva.

[O O 3 0]

La expresión del inflammasoma NLRP3 y los niveles de IL-1 β e IL-18 están aumentados en la sangre periférica de los pacientes con el trastorno del espectro autista (ASD) (Bibliografía no de patente 71). En un modelo de activación inmunitaria materna (MIA), la administración de PolyIC a animales preñados provoca síntomas de ASD en la descendencia. La expresión de IL-1 β está aumentada en el cerebro fetal de este modelo, y la administración de MCC950, un inhibidor del NLRP

3, a la madre suprime los síntomas del ASD en la descendencia (Bibliografía no de patente 72). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para tratar el ASD.

[O O 3 1]

5 En la médula espinal de ratones con lesión de la médula espinal, aumenta la expresión del inflamasoma NLRP3 o de la IL-1 β y se observa la activación del NLRP3 (Bibliografía no de patente 73 y 74). Cuando se administra MCC950, un inhibidor de NLRP3, a ratones después de una lesión de la médula espinal, se suprime la activación de NLRP3 y la expresión de IL-1 β en la médula espinal, y se promueve la recuperación de la función motora (Bibliografía no de patente 73). En consecuencia,
10 se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de las lesiones de la médula espinal.

[O O 3 2]

En un modelo de perforación intestinal, un modelo animal de sepsis, se produce un aumento de la expresión y la activación del inflamasoma NLRP3 o de la IL-1 β en el cerebro, lo que
15 produce daño en las neuronas del hipocampo y deterioro de la memoria, un síntoma de encefalopatía séptica (Bibliografía no de patente 75 y 76). Cuando se administra MCC950, un inhibidor de NLRP3, en el modelo de perforación intestinal, se suprime la activación del inflamasoma NLRP3 y mejora el deterioro de la memoria (Bibliografía no de patente 76). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento de la
20 encefalopatía séptica.

[O O 3 3]

En un modelo de lesión por restricción crónica (CCI), un modelo animal de dolor neuropático, los niveles de expresión de las moléculas relacionadas con IL-1 β y el inflamasoma NLRP3 aumentan en las células gliales y en las neuronas de la médula espinal (Bibliografía no de patente 77).
25 En un modelo de dolor inducido por paclitaxel, un modelo de dolor neuropático de la neuropatía inducida por fármacos contra el cáncer, el nivel de expresión de las moléculas relacionadas con el inflamasoma NLRP3 aumenta en el ganglio de la raíz dorsal y el nervio ciático (Bibliografía no de patente 78). En un modelo animal de neuralgia del trigémino, el nivel de expresión del inflamasoma NLRP3 en el asta dorsal de la médula espinal está aumentado, y el silenciamiento del NLRP3 en la
30 médula espinal inhibe la activación del inflamasoma NLRP3 en la médula espinal y la alodinia mecánica (Bibliografía no de patente 79). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento del dolor neuropático.

[O O 3 4]

Los ratones infectados por el SARS-CoV-2 muestran un aumento de los niveles de
35 expresión de la IL-1 β y de las moléculas relacionadas con el inflamasoma NLRP3 en el tejido pulmonar.

En cambio, los ratones con knockout de NLRP3 no muestran un aumento de sus niveles de expresión y se reduce la inflamación respiratoria grave causada por el SARS-CoV-2. Además, la administración del inhibidor de NLRP3 MCC950 a los ratones infectados con SARS-CoV-2 inhibe la activación del inflamasoma NLRP3 en el pulmón y suprime la respuesta inmunitaria desregulada (Bibliografía no de patente 80). En consecuencia, se considera que un inhibidor del inflamasoma NLRP3 se puede convertir en un fármaco para el tratamiento del COVID-19 causado por el SARS-CoV-2.

LISTA DE CITAS

10

BIBLIOGRAFÍA NO DE PATENTE

[0 0 3 5]

[Bibliografía no de patente 1] Andersson, A et al., Pivotal advance: HMGB1 expression in active lesions of human and experimental multiple sclerosis. J Leukoc Biol., 2008, Vol 84 (5), p. 1248-55

[Bibliografía no de patente 2] Voet, S et al., A20 critically controls microglia activation and inhibits inflammasome-dependent neuroinflammation. Nat Commun., 2018, Vol 9(1), p. 2036.

[Bibliografía no de patente 3] Politis, M et al., Increased PK11195 PET binding in the cortex of patients with MS correlates with disability. Neurology, 2012, Vol 79(6), p. 523-30.

[Bibliografía no de patente 4] Hernandez-Pedro, N et al., PAMP-DAMPs interactions mediates development and progression of multiple sclerosis. Front Biosci (Schol Ed), 2016, Vol 8, p. 13-28.

[Bibliografía no de patente 5] Denis, G et al., NLRP3 Plays a Critical Role in the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Mediating Th1 and Th17 Responses. J Immunol., 2010, Vol 185 (2) p. 974-981

[Bibliografía no de patente 6] Jha, S et al., The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18. J Neurosci., 2010 Vol 30(47), p. 15811-20

[Bibliografía no de patente 7] Guo, C et al., Development and Characterization of a Hidroxyl-Sulfonamide Analogue, 5-Chloro-N-[2-(4-hydroxysulfamoyl-phenyl)-ethyl]-2-methoxy-benzamida, as a Novel NLRP3 Inflammasome Inhibitor for Potential Treatment of Multiple Sclerosis. ACS Chem Neurosci. , 2017, Vol 8(10), p. 2194-2201

- [Bibliografía no de patente 8] Akosua Vilaysane et al., The NLRP3 Inflammasome Promotes Renal Inflammation and Contributes to CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct; 21(10): 1732-1744.
- [Bibliografía no de patente 9] Shahzad K et al., Nlrp3-inflammasome
5 activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2015 Jan;87(1):74-84.
- [Bibliografía no de patente 10] Gong W et al., NLRP3 deletion protects against renal fibrosis and attenuates mitochondrial abnormality in mouse with 5/6 nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016 May 15;310(10):F1081-8
- 10 [Bibliografía no de patente 11] Ranson N et al., NLRP3-dependent and -independent processing Interleukin-1 β in active Ulcerative colitis. *Int J mol Sci* 2018: 20pii:E57.
- [Bibliografía no de patente 12] Mao L et al., Loss-of-function CARD8 mutation causes NLRP3 inflammasome activation and Crohn's disease. *J Clin Invest* 2018: vol 128:1793-1806.
- [Bibliografía no de patente 13] Bauer c. et al., Protective and aggravating effects of
15 NLRP3 inflammasome activation in IBD models : influence of genetic and environmental factors. *Dig.Dis* 2012 vol 30 suppl 1 82-90.
- [Bibliografía no de patente 14] Paramel V G et al., NLRP3 Inflammasome Expression and Activation in Human Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 20;5(5):e003031.
- [Bibliografía no de patente 15] Duewell P et al., NLRP3 inflammasomes are required
20 for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010 Apr 29;464(7293):1357-61.
- [Bibliografía no de patente 16] Broderick L et al., The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:395-424.
- [Bibliografía no de patente 17] Sarrauste M C et al., INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res.* 2003 Jan 1;31(1):282-5.
- 25 [Bibliografía no de patente 18] Brydges SD et al., Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies. *J Clin Invest.* 2013 Nov;123(11):4695-705.
- [Bibliografía no de patente 19] Jiang H et al., Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders. *J Exp Med.* 2017 Nov 6;214(11):3219-3238.
- [Bibliografía no de patente 20] Wree A et al., NLRP3 inflammasome activation is
30 required for fibrosis development in NAFLD. *J Mol Med (Berl).* 2014 Oct;92(10):1069-82.
- [Bibliografía no de patente 21] So AK et al., Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Nov;13(11):639-647.
- [Bibliografía no de patente 22] Martinon F et al., Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006 Mar 9;440(7081):237-41.

[Bibliografía no de patente 23] Marchetti C et al., NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 suppresses joint inflammation in murine models of acute arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018 Aug 3;20(1):169.

5 [Bibliografía no de patente 24] Mathews RJ et al., Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1202-10.

10 [Bibliografía no de patente 25] Zhang Y et al., NLRP3 Inflammasome Plays an Important Role in the Pathogenesis of Collagen-Induced Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9656270.

[Bibliografía no de patente 26] Watanabe H et al., Activation of the IL-1beta-processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol.* 2007 Aug;127(8):1956-63.

15 [Bibliografía no de patente 27] Niu L et al., Upregulation of NLRP3 Inflammasome in the Tears and Ocular Surface of Dry Eye Patients. *PLoS One.* 2015 May 11;10(5):e0126277.

[Bibliografía no de patente 28] Zheng Q et al., Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes initiate inflammation in hyperosmolarity stressed human corneal epithelial cells and environment-induced dry eye patients. *Exp Eye Res.* 2015 May;134:133-40.

20 [Bibliografía no de patente 29] Kawaguchi M et al., Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 2011 Feb 15;123(6):594-604.

[Bibliografía no de patente 30] Sandanger O et al., The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2013 Jul 1;99(1):164-74.

25 [Bibliografía no de patente 31] Dellalibera-Joviliano R et al., Kinins and cytokines in plasma and cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol.* 2003 Mar;30(3):485-92.

30 [Bibliografía no de patente 32] Tucci M et al., Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin-18. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):251-62.

[Bibliografía no de patente 33] Yang CA et al., Sex-dependent differential activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes in LES macrophages. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Feb;54(2):324-31.

[Bibliografía no de patente 34] Lu A et al., Hyperactivation of the NLRP3 Inflammasome in Myeloid Cells Leads to Severe Organ Damage in Experimental Lupus. *J Immunol.* 2017 Feb 1;198(3):1119-1129.

5 [Bibliografía no de patente 35] Ruperto N et al., Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2396-406.

[Bibliografía no de patente 36] Klein AL et al., Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7; 384(1):31-41.

10 [Bibliografía no de patente 37] Junge G et al., Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Seminars in Arthritis Rheumatism* 2017 Oct; 47(2):295-302.

[Bibliografía no de patente 38] Krause K et al., Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr;139(4):1311-1320.

15 [Bibliografía no de patente 39] Garg M et al., Rilonacept maintains long-term inflammatory remission in patients with deficiency of the IL-1 receptor antagonist. *JCI Insight.* 2017 Aug 17;2(16).

[Bibliografía no de patente 40] De Benedetti F et al., Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1908-1919.

20 [Bibliografía no de patente 41] Emmi G et al., Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behcet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin. Rheumatol.*, 35 (2016), pp. 1281-1286.

[Bibliografía no de patente 42] Ridker P.M. et al., Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *Lancet* (2017) 390 1833-42.

25 [Bibliografía no de patente 43] M Carlström et al., Genetic support for the role of the NLRP3 inflammasome in psoriasis susceptibility. *Exp Dermatol.* (2012) 21:932–7.

[Bibliografía no de patente 44] J. A Diaz-Perez et al., Extracellular ATP and IL-23 Form a Local Inflammatory Circuit Leading to the Development of a Neutrophil-Dependent Psoriasiform Dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2018) 138:2595–605.

30 [Bibliografía no de patente 45] Wang Q et al., Renin-Dependent Hypertension in Mice Requires the NLRP3-Inflammasome. *J. Hypertens* (2014) 3:187.

[Bibliografía no de patente 46] Krishnan S M et al., Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Cardiovasc. Res.* (2019) 115 4: 776-787.

35 [Bibliografía no de patente 47] Zhang Y et al., Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction. *Cell Death Dis.* 2017 Jul 20; 8(7):e2941.

[Bibliografía no de patente 48] Sheng Li et al., Protective effects of sulforaphane on diabetic retinopathy: activation of the Nrf2 pathway and inhibition of NLRP3 inflammasome formation. *Exp Anim.* 2019 May 8;68(2):221-231.

5 [Bibliografía no de patente 49] Guangrui Chai et al., NLRP3 Blockade Suppresses Pro-Inflammatory and Pro-Angiogenic Cytokine Secretion in Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Aug 25;13:3047-3058.

[Bibliografía no de patente 50] Heneka MT et al., NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 2013 Jan 31;493(7434):674-8.

10 [Bibliografía no de patente 51] Dempsey C et al., . Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- β and cognitive function in APP/PS1 mice. *Brain Behav Immun.* 2017 Mar; 61:306-316.

[Bibliografía no de patente 52] Gordon R et al., Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice. *Sci Transl Med.* 2018 Oct 31;10(465):eaah4066.

15 [Bibliografía no de patente 53] Rodrigues FB et al., Cerebrospinal Fluid Inflammatory Biomarkers Reflect Clinical Severity in Huntington's Disease. *PLoS One.* 2016 Sep 22;11(9):e0163479.

[Bibliografía no de patente 54] Paldino E et al., Piroptotic cell death in the R6/2 mouse model of Huntington disease: new insight on the inflammasome. *Cell Death Discov.* 2020 Jul 31;6:69.

20 [Bibliografía no de patente 55] Chen KP et al., A selective inhibitor of the NLRP3 inflammasome as a potential therapeutic approach for neuroprotection in a transgenic mouse model of Huntington's Disease. *J Neuroinflammation.* 2022 Feb 26;19(1):56.

25 [Bibliografía no de patente 56] Johann S et al., NLRP3 inflammasome is expressed by astrocytes in the SOD1 mouse model of ALS and in human sporadic ALS patients. *Glia.* 2015 Dec;63(12):2260-73.

[Bibliografía no de patente 57] Deora V et al., The microglial NLRP3 inflammasome is activated by amyotrophic lateral sclerosis proteins. *Glia.* 2020 Feb;68(2):407-421.

30 [Bibliografía no de patente 58] Meissner F et al., A. Mutant superoxide dismutase 1-induced IL-1 β accelerates ALS pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jul 20;107(29):13046-50.

[Bibliografía no de patente 59] Lin C et al., Omega-3 fatty acids regulate NLRP3 inflammasome activation and prevent behavior deficits after traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2017 Apr;290:115-122.

[Bibliografía no de patente 60] Wallisch JS et al., Cerebrospinal Fluid NLRP3 is Increased After Severe Traumatic Brain Injury in Infants and Children. *Neurocrit Care*. 2017 Aug;27(1):44-50.

5 [Bibliografía no de patente 61] Liu HD et al., Expression of the NLRP3 inflammasome in cerebral cortex after traumatic brain injury in a rat model. *Neurochem Res*. 2013 Oct;38(10):2072-83.

[Bibliografía no de patente 62] Ismael S et al., MCC950, the Selective Inhibitor of Nucleotide Oligomerization Domain-Like Receptor Protein-3 Inflammasome, Protects Mice against Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2018 Jun 1;35(11):1294-1303.

10 [Bibliografía no de patente 63] Fann DY et al., Intravenous immunoglobulin suppresses NLRP1 and NLRP3 inflammasome-mediated neuronal death in ischemic stroke. *Cell Death Dis*. 2013 Sep 5;4(9):e790.

[Bibliografía no de patente 64] Feng L et al., P2X7R blockade prevents NLRP3 inflammasome activation and brain injury in a rat model of intracerebral hemorrhage: involvement of peroxynitrite. *J Neuroinflammation*. 2015 Oct 17;12:190.

15 [Bibliografía no de patente 65] Yue J et al., NLRP3 inflammasome and endoplasmic reticulum stress in the epileptogenic zone in temporal lobe epilepsy: molecular insights into their interdependence. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020 Dec;46(7):770-785.

[Bibliografía no de patente 66] Wu C et al., The Role of NLRP3 and IL-1 β in Refractory Epilepsy Brain Injury. *Front Neurol*. 2020 Feb 7;10:1418.

20 [Bibliografía no de patente 67] Alcocer-Gómez E et al., NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2014 Feb;36:111-7.

[Bibliografía no de patente 68] Zhang Y et al., Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors. *CNS Neurosci Ther*. 2014 Feb;20(2):119-24.

[Bibliografía no de patente 69] Iwata M et al., Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Trifosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor. *Biol Psychiatry*. 2016 Jul 1;80(1):12-22.

30 [Bibliografía no de patente 70] Li W et al., Inhibition of the NLRP3 inflammasome with MCC950 prevents chronic social isolation-induced depression-like behavior in male mice. *Neurosci Lett*. 2021 Nov 20;765:136290.

[Bibliografía no de patente 71] Saresella M et al., Multiple inflammasome complexes are activated in autistic spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2016 Oct;57:125-133.

[Bibliografía no de patente 72] Szabó D et al., Maternal P2X7 receptor inhibition prevents autism-like phenotype in male mouse offspring through the NLRP3-IL-1 β pathway. Brain Behav Immun. 2022 Mar;101:318-332.

5 [Bibliografía no de patente 73] Amo-Aparicio J et al., Inhibition of the NLRP3 inflammasome by OLT1177 induces functional protection and myelin preservation after spinal cord injury. Exp Neurol. 2022 Jan;347:113889.

[Bibliografía no de patente 74] Jiao J et al., MCC950, a Selective Inhibitor of NLRP3 Inflammasome, Reduces the Inflammatory Response and Improves Neurological Outcomes in Mice Model of Spinal Cord Injury. Front Mol Biosci. 2020 Mar 3;7:37.

10 [Bibliografía no de patente 75] Ding H et al., Fisetin ameliorates cognitive impairment by activating mitophagy and suppressing neuroinflammation in rats with sepsis-associated encephalopathy. CNS Neurosci Ther. 2022 Feb;28(2):247-258.

[Bibliografía no de patente 76] Fu Q et al., NLRP3/Caspase-1 Pathway-Induced Piroptosis Mediated Cognitive Deficits in a Mouse Model of Sepsis-Associated Encephalopathy. 15 Inflammation. 2019 Feb;42(1):306-318.

[Bibliografía no de patente 77] Xu L et al., MiR-34c Ameliorates Neuropathic Pain by Targeting NLRP3 in a Mouse Model of Chronic Constriction Injury. Neuroscience. 2019 Feb 10;399:125-134.

20 [Bibliografía no de patente 78] Jia M et al., Activation of NLRP3 inflammasome in peripheral nerve contributes to paclitaxel-induced neuropathic pain. Mol Pain. 2017 Jan-Dec;13:1744806917719804.

[Bibliografía no de patente 79] Sun X et al., The NLRP3-related inflammasome modulates pain behavior in a rat model of trigeminal neuropathic pain. Life Sci. 2021 Jul 15;277:119489.

25 [Bibliografía no de patente 80] Zeng J et al., Specific inhibition of the NLRP3 inflammasome suppresses immune overactivation and alleviates COVID-19 like pathology in mice. EBioMedicine. 2022 Jan;75:103803.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

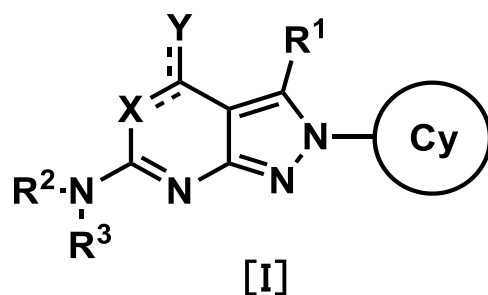
30

[O O 3 6]

La presente invención proporciona un compuesto de 6-aminopirazolopirimidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene actividad inhibidora del inflammasoma NLRP3, una composición farmacéutica que comprende el mismo, y su uso médico, etc. Específicamente, la 35 presente invención incluye las modalidades ilustradas a continuación.

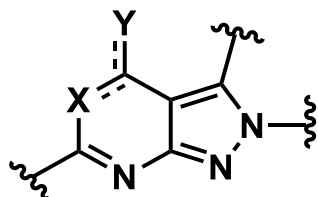
[0 0 3 7]

Punto 1. Un compuesto de Fórmula [I]:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (de aquí en adelante "un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" también se denomina como "Compuesto [I]"),

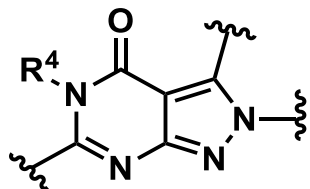
en donde una estructura parcial de la siguiente fórmula:



es

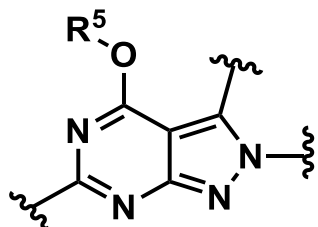
10

(1) una estructura de la siguiente fórmula:



en donde R4 es hidrógeno o alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o ciano, o

(2) una estructura de la siguiente fórmula:



15

en donde R5 es alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con:

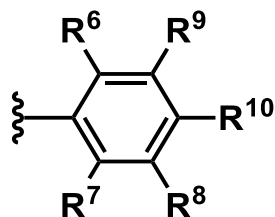
- (a) hidroxilo,
- (b) ciano,

- (c) alcoxi de C1-4, o
- (d) cicloalquilo de C3-6,

o haloalquilo de C1-4;

el grupo anular Cy es

- 5 (1) un grupo de la siguiente fórmula:



en donde R6 y R7 son, cada uno de modo independiente,

- (a) hidrógeno,
- (b) hidroxí,
- 10 (c) ciano,
- (d) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (1) hidroxí,
- 15 (2) alcoxi de C1-4, y
- (3) cicloalquilo de C3-6,
- (e) alcoxi de C1-6, en el que el grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C3-6,

- (f) halógeno,
- 20 (g) haloalquilo de C1-4,
- (h) -CHO,
- (i) -O-haloalquilo de C1-4,
- (j) -O-cicloalquilo de C3-6,
- (k) -CO-alquilo de C1-4,
- 25 (m) -CO-cicloalquilo de C3-6,
- (n) -NR₁₁R₁₂, en el que R₁₁ y R₁₂ son, cada uno de modo independiente, hidrógeno o 2,4-dimetoxibencilo, o alternatively, R₁₁ y R₁₂ se pueden combinar junto con el átomo de nitrógeno al que se unen y el grupo -NR₁₁R₁₂ puede formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, o
- 30 (o) cicloalquilo de C3-6;

R8 y R9 son, cada uno de modo independiente,

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo de C1-4, o
- (c) haloalquilo de C1-4;

5

R10 es

- (a) hidrógeno,
- (b) ciano,
- (c) alquilo de C1-6,
- (d) alquenilo de C2-6,

10

- (e) alquinilo de C2-5,
- (f) alcoxi de C1-4,
- (g) halógeno,
- (h) haloalquilo de C1-6,
- (i) haloalquenilo de C2-6,

15

- (j) -O-haloalquilo de C1-4,

- (k) cicloalquilo de C3-6, en el que el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente

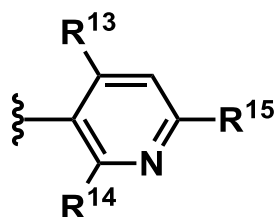
sustituido con haloalquilo de C1-4,

- (m) cicloalquenilo de C5-6, o

- (n) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos

20 seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno;

- (2) un grupo de la siguiente fórmula:



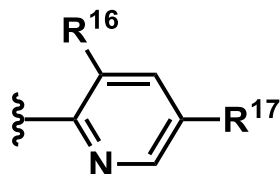
en donde R13 y R14 son, cada uno de modo independiente, hidrógeno o alquilo de

C1-4, y

25

R15 es haloalquilo de C1-4 o cicloalquilo de C3-6;

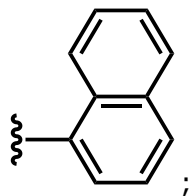
- (3) un grupo de la siguiente fórmula:



en donde R16 es alquilo de C1-6 o halógeno, y

R17 es halógeno o haloalquilo de C1-4; o

- (4) un grupo de la siguiente fórmula:



R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4;

5 R2 y R3 son, cada uno de modo independiente,

- (1) hidrógeno,
(2) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente

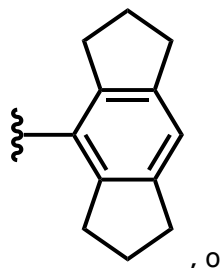
sustituido con

- (a) alcoxi de C1-4,
10 (b) cicloalquilo de C3-6, o
(c) fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido

con alcoxi de C1-4,

- (3) alcoxi de C1-4,
(4) haloalquilo de C1-4,
15 (5) -CD₃,
(6) -CO-alquilo de C1-4,
(7) cicloalquilo de C3-6,
(8) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos
seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en
20 el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo de C1-4,

- (9) fenilo, o
(10) un grupo de la siguiente fórmula:

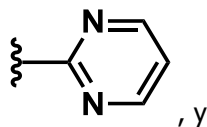


25 alternativamente, R2 y R3 se pueden combinar junto con el átomo de nitrógeno al que se unen y el grupo -NR₂R₃ puede formar:

- (a) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y

azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (1) hidroxí,
- (2) ciano,
- 5 (3) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- (a) hidroxí,
- (b) alcoxi de C1-4, o
- (c) fenilo,
- 10 (4) alcoxi de C1-4,
- (5) halógeno,
- (6) haloalquilo de C1-4,
- (7) -O-haloalquilo de C1-4,
- (8) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar
- 15 opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,
- (9) -CO-alcoxi de C1-6,
- (10) -CO-cicloalquilo de C3-6,
- (11) -CONH-alquilo de C1-4,
- (12) -NHCO-alquilo de C1-4,
- 20 (13) -NR₁₈R₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son, cada uno de modo independiente, alquilo de C1-4,
- (14) -SO₂-alquilo de C1-4,
- (15) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,
- (16) cicloalquilo de C3-6,
- 25 (17) fenilo,
- (18) un grupo de la siguiente fórmula:



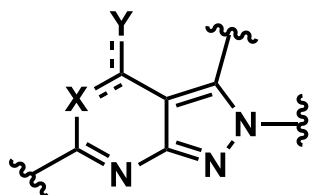
- (19) oxo,
- (b) espiro heterocicloalquilo de 7 a 9 miembros que comprende uno a tres
- 30 heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo espiro heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxí,
- (c) grupo de anillos fusionados saturados o parcialmente insaturados de 6 a 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo

que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo anular fusionado puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

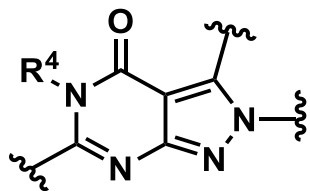
- 5
- (1) halógeno,
 - (2) -CO-alquilo de C1-4, y
 - (3) -CO-alcoxi de C1-6, o
- (d) heterocicloalquilo con puente de 6 a 8 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:
- 10
- (1) halógeno,
 - (2) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4, y
 - (3) -SO₂-alquilo de C1-4.

15

Punto 2. El compuesto de acuerdo con el punto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la estructura parcial de la siguiente fórmula:



es (1) una estructura de la siguiente fórmula:



20

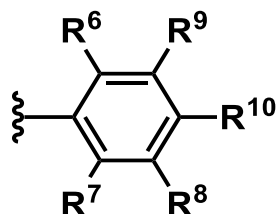
en donde R₄ tiene el mismo significado que se define en el punto 1.

Punto 3. El compuesto de acuerdo con el punto 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es hidrógeno.

25

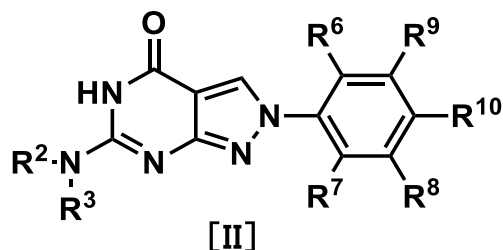
Punto 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₄ es hidrógeno.

Punto 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo anular Cy es (1) un grupo de la siguiente fórmula:



5 en donde cada símbolo tiene el mismo significado que se define en el punto 1.

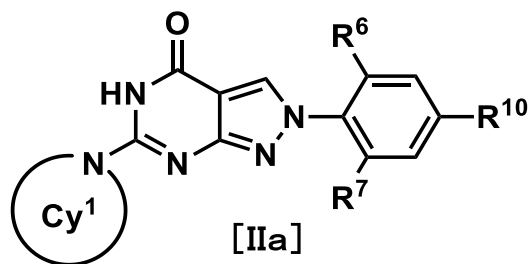
Punto 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una estructura de la siguiente fórmula [II]:



10 en donde cada símbolo tiene el mismo significado que se define en el punto 1.

Punto 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

15 Punto 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una estructura de la siguiente fórmula [IIa]:

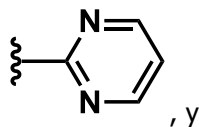


en donde R⁶, R⁷, y R¹⁰ tiene los mismos significados que se definen en el punto 1, y el grupo anular Cy¹ es

20 (1) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y

azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- 5 (a) hidroxí,
(b) ciano,
(c) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 10 (1) hidroxí,
(2) alcoxi de C1-4, o
(3) fenilo,
(d) alcoxi de C1-4,
(e) halógeno,
(f) haloalquilo de C1-4,
(g) -O-haloalquilo de C1-4,
(h) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar
- 15 opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,
(i) -CO-alcoxi de C1-6,
(j) -CO-cicloalquilo de C3-6,
(k) -CONH-alquilo de C1-4,
(m) -NHCO-alquilo de C1-4,
- 20 (n) -NR₁₈R₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son, cada uno de modo independiente, alquilo de C1-4,
(o) -SO₂-alquilo de C1-4,
(p) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,
(q) cicloalquilo de C3-6,
- 25 (r) fenilo,
(s) un grupo de la siguiente fórmula:



- (t) oxo,
- (2) espiro heterocicloalquilo de 7 a 9 miembros que comprende uno a tres
- 30 heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo espiro heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxí,
- (3) grupo de anillos fusionados saturados o parcialmente insaturados de 6 a 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo

que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo anular fusionado puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (a) halógeno,
- (b) -CO-alquilo de C1-4, y
- (c) -CO-alcoxi de C1-6, o
- (4) heterocicloalquilo con puente de 6 a 8 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:
 - (a) halógeno,
 - (b) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4, y
 - (c) -SO₂-alquilo de C1-4.

15

Punto 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

20

Punto 10. Un inhibidor del inflammasoma NLRP3, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Punto 11. Un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, y síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico/enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome de Schnitzler, deficiencia en el antagonista del receptor del IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD y síndrome periódico asociado al receptor de TNF, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

Punto 12. Un método de inhibición del inflamasoma de NLRP3, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero.

5 Punto 13. Un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, y síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico/enfermedad inflamatoria
10 multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome de Schnitzler, deficiencia en el antagonista del
15 receptor del IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD y síndrome periódico asociado al receptor de TNF, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero.

20 Punto 14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un inhibidor del inflamasoma NLRP3.

Punto 15. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a
25 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, y síndrome neurológico cutáneo y
30 articular infantil crónico/enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos),
35 síndrome de Schnitzler, deficiencia en el antagonista del receptor del IL-1, fiebre mediterránea familiar,

deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD y síndrome periódico asociado al receptor de TNF.

5 Punto 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la inhibición del inflamasoma de NLRP3.

10 Punto 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, y síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico/enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome de Schnitzler, deficiencia en el antagonista del receptor del IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD y síndrome periódico asociado al receptor de TNF.

20

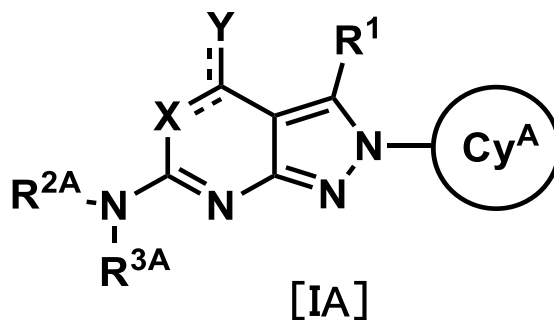
Punto 18. Un envase comercial que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con el punto 9 y un material escrito asociado al mismo, el material que indica que la composición farmacéutica se puede usar el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells y síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico/enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome de Schnitzler, deficiencia en el antagonista del receptor del IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD y síndrome periódico asociado al receptor de TNF.

35

Punto 19. Un kit comercial que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con el punto 9 y un material escrito asociado al mismo, el material que indica que la composición farmacéutica se puede usar el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells y síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico/enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome de Schnitzler, deficiencia en el antagonista del receptor del IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD y síndrome periódico asociado al receptor de TNF.

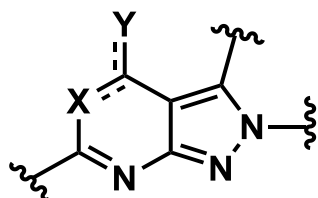
15 [O O 3 8]

Punto 1A. Un compuesto de Fórmula [IA]:



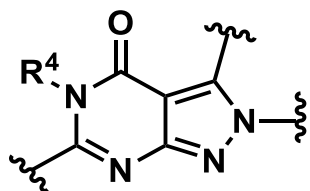
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (de aquí en adelante "un compuesto de Fórmula [IA] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" también se denomina como "Compuesto [IA]"),

en donde una estructura parcial de la siguiente fórmula:



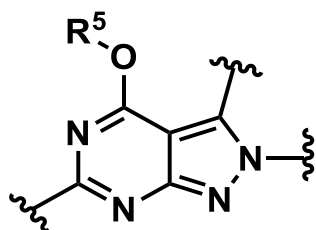
es

(1) una estructura de la siguiente fórmula:



en donde R4 es hidrógeno o alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o ciano, o

(2) una estructura de la siguiente fórmula:



5

en donde R5 es alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con:

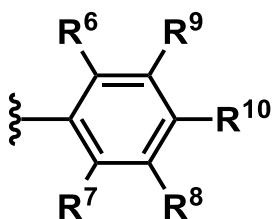
- (a) hidroxilo,
- (b) ciano,
- (c) alcoxi de C1-4, o
- (d) cicloalquilo de C3-6, o

10

haloalquilo de C1-4;

el grupo anular CyA es

(1) un grupo de la siguiente fórmula:



15

en donde R6 y R7 son, cada uno de modo independiente,

- (a) hidrógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) ciano,

20

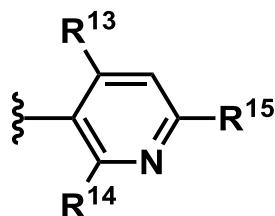
(d) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (1) hidroxilo,
- (2) alcoxi de C1-4, y

- (3) cicloalquilo de C3-6,
- (e) alcoxi de C1-6, en el que el grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C3-6,
- (f) halógeno,
- 5 (g) haloalquilo de C1-4,
- (h) -CHO,
- (i) -O-haloalquilo de C1-4,
- (j) -O-cicloalquilo de C3-6,
- (k) -CO-alquilo de C1-4,
- 10 (m) -CO-cicloalquilo de C3-6,
- (n) -NR₁₁R₁₂, en el que R₁₁ y R₁₂ son, cada uno de modo independiente, hidrógeno o 2,4-dimetoxibencilo, o alternatively, R₁₁ y R₁₂ se pueden combinar junto con el átomo de nitrógeno al que se unen y el grupo -NR₁₁R₁₂ puede formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo
- 15 que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, o
- (o) cicloalquilo de C3-6;
R₈ y R₉ son, cada uno de modo independiente,
- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo de C1-4, o
- 20 (c) haloalquilo de C1-4;
R₁₀ es
- (a) hidrógeno,
- (b) ciano,
- (c) alquilo de C1-6,
- 25 (d) alquenilo de C2-6,
- (e) alquinilo de C2-5,
- (f) alcoxi de C1-4,
- (g) halógeno,
- (h) haloalquilo de C1-6,
- 30 (i) haloalquenilo de C2-6,
- (j) -O-haloalquilo de C1-4,
- (k) cicloalquilo de C3-6, en el que el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con haloalquilo de C1-4,
- (m) cicloalquenilo de C5-6, o

(n) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno;

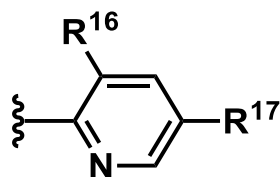
(2) un grupo de la siguiente fórmula:



5 en donde R13 y R14 son, cada uno de modo independiente, hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R15 es haloalquilo de C1-4 o cicloalquilo de C3-6;

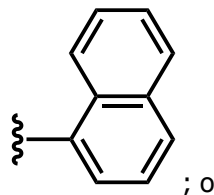
(3) un grupo de la siguiente fórmula:



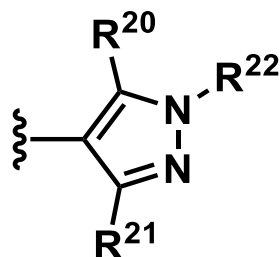
10 en donde R16 es alquilo de C1-6 o halógeno, y

R17 es halógeno o haloalquilo de C1-4;

(4) un grupo de la siguiente fórmula:



(5) un grupo de la siguiente fórmula:



15 en donde R20 y R21 son, cada uno de modo independiente, alquilo de C1-4 o haloalquilo de C1-4, y

R22 es alquilo de C1-6 o cicloalquilo de C3-6;

R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4;

20 R2A y R3A son, cada uno de modo independiente,

(1) hidrógeno,
 (2) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con

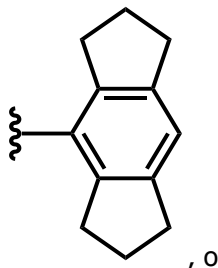
(a) hidroxí,
 (b) alcoxi de C1-4, en el que el grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con hidroxí,

(c) cicloalquilo de C3-6, o
 (d) fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,

(3) alcoxi de C1-4,
 (4) haloalquilo de C1-4,
 (5) -CD₃,
 (6) -CO-alquilo de C1-4,
 (7) cicloalquilo de C3-6,

(8) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo de C1-4,

(9) fenilo, o
 (10) un grupo de la siguiente fórmula:



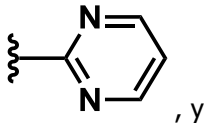
alternativamente, R₂A y R₃A se pueden combinar junto con el átomo de nitrógeno al que se unen y el grupo -NR₂AR₃A puede formar:

(a) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

(1) hidroxí,
 (2) ciano,
 (3) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente

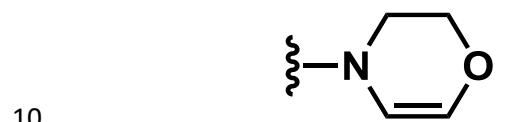
sustituido con

(a) hidroxí,

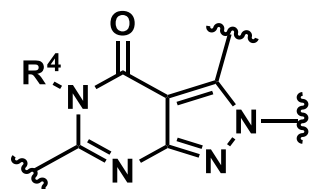
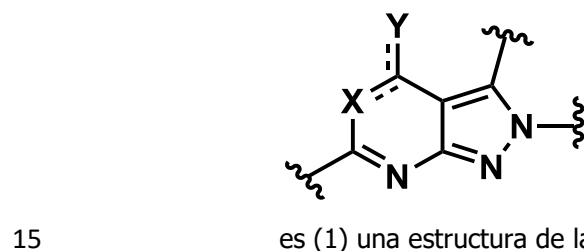
- (b) alcoxi de C1-4, o
(c) fenilo,
- (4) alcoxi de C1-4,
(5) halógeno,
5 (6) haloalquilo de C1-4,
(7) -O-haloalquilo de C1-4,
(8) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar
opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,
(9) -CO-alcoxi de C1-6,
10 (10) -CO-cicloalquilo de C3-6,
(11) -CONH-alquilo de C1-4,
(12) -NHCO-alquilo de C1-4,
(13) -NR₁₈R₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son, cada uno de modo
independiente, alquilo de C1-4,
15 (14) -SO₂-alquilo de C1-4,
(15) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,
(16) cicloalquilo de C3-6,
(17) fenilo,
(18) un grupo de la siguiente fórmula:
- 20  , y
(19) oxo,
- (b) espiro heterocicloalquilo de 7 a 9 miembros que comprende uno a tres
heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno
y oxígeno, en el que el grupo espiro heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con
25 hidroxilo,
- (c) grupo de anillos fusionados saturados o parcialmente insaturados de 6 a 9
miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo
que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo anular fusionado puede estar
opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo
30 que consiste en:
- (1) halógeno,
(2) -CO-alquilo de C1-4, y
(3) -CO-alcoxi de C1-6,

(d) heterocicloalquilo con puente de 6 a 8 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- 5 (1) halógeno,
 (2) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4, y
 (3) -SO₂-alquilo de C1-4, o
 (e) un grupo de la siguiente fórmula:



Punto 2A. El compuesto de acuerdo con el punto 1A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la estructura parcial de la siguiente fórmula:

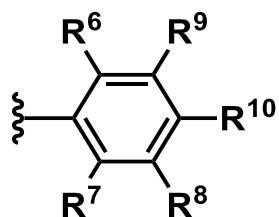


en donde R₄ tiene el mismo significado que se define en el punto 1A.

20 Punto 3A. El compuesto de acuerdo con el punto 1A o 2A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es hidrógeno.

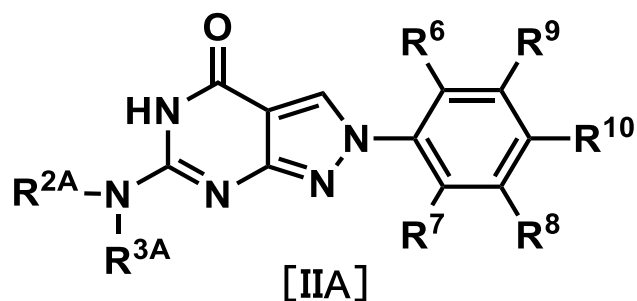
Punto 4A. El compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 3A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₄ es hidrógeno.

25 Punto 5A. El compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 4A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo anular CyA es (1) un grupo de la siguiente fórmula:



en donde cada símbolo tiene el mismo significado que se define en el punto 1A.

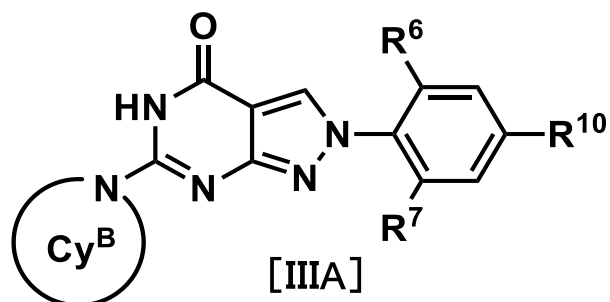
- Punto 6A. El compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 5A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una estructura de la siguiente fórmula [IIA]:



en donde cada símbolo tiene el mismo significado que se define en el punto 1A.

- Punto 7A. El compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 6A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R8 y R9 are hidrógeno.

- Punto 8A. El compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 7A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una estructura de la siguiente fórmula [IIIA]:



en donde R6, R7, y R10 tiene los mismos significados que se definen en el punto 1A,

y

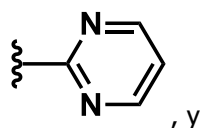
el grupo anular CyB es

(1) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- 5 (a) hidroxi,
(b) ciano,
(c) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con

- 10 (1) hidroxi,
(2) alcoxi de C1-4, o
(3) fenilo,
(d) alcoxi de C1-4,
(e) halógeno,
(f) haloalquilo de C1-4,
15 (g) -O-haloalquilo de C1-4,
(h) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,

- (i) -CO-alcoxi de C1-6,
(j) -CO-cicloalquilo de C3-6,
20 (k) -CONH-alquilo de C1-4,
(m) -NHCO-alquilo de C1-4,
(n) -NR₁₈R₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son, cada uno de modo independiente, alquilo de C1-4,
(o) -SO₂-alquilo de C1-4,
25 (p) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,
(q) cicloalquilo de C3-6,
(r) fenilo,
(s) un grupo de la siguiente fórmula:



- 30 (t) oxo,

(2) espiro heterocicloalquilo de 7 a 9 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo espiro heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo,

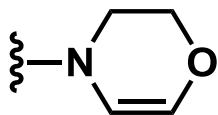
(3) grupo de anillos fusionados saturados o parcialmente insaturados de 6 a 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo anular fusionado puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (a) halógeno,
- (b) -CO-alquilo de C1-4, y
- (c) -CO-alcoxi de C1-6,

(4) heterocicloalquilo con puente de 6 a 8 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (a) halógeno,
- (b) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4, y
- (c) -SO₂-alquilo de C1-4, o

(5) un grupo de la siguiente fórmula:



Punto 9A. El compuesto de acuerdo con el punto 8A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo anular CyB es

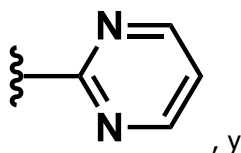
(1) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (a) hidroxí,
- (b) ciano,
- (c) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente

sustituido con

- (1) hidroxí,
- (2) alcoxi de C1-4, o
- (3) fenilo,
- (d) alcoxi de C1-4,
- (e) halógeno,

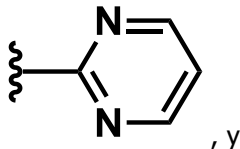
- (f) haloalquilo de C1-4,
 (g) -O-haloalquilo de C1-4,
 (h) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar
 opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,
 5 (i) -CO-alcoxi de C1-6,
 (j) -CO-cicloalquilo de C3-6,
 (k) -CONH-alquilo de C1-4,
 (m) -NHCO-alquilo de C1-4,
 (n) -NR₁₈R₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son, cada uno de modo
 10 independiente, alquilo de C1-4,
 (o) -SO₂-alquilo de C1-4,
 (p) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,
 (q) cicloalquilo de C3-6,
 (r) fenilo,
 15 (s) un grupo de la siguiente fórmula:



- (t) oxo, o
 (2) heterocicloalquilo con puente de 6 a 8 miembros que comprende uno o dos
 heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno
 y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo con puente puede estar opcionalmente sustituido con
 20 uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:
 (a) halógeno,
 (b) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar
 opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4, y
 25 (c) -SO₂-alquilo de C1-4.

Punto 10A. El compuesto de acuerdo con el punto 9A, o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo anular CyB es un heterocicloalquilo de 4
 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del
 30 grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo
 puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo
 independiente del grupo que consiste en:

- (1) hidroxi,

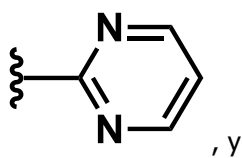
- (2) ciano,
- (3) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 5 (a) hidroxí,
- (b) alcoxi de C1-4, o
- (c) fenilo,
- (4) alcoxi de C1-4,
- (5) halógeno,
- (6) haloalquilo de C1-4,
- 10 (7) -O-haloalquilo de C1-4,
- (8) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,
- (9) -CO-alcoxi de C1-6,
- (10) -CO-cicloalquilo de C3-6,
- 15 (11) -CONH-alquilo de C1-4,
- (12) -NHCO-alquilo de C1-4,
- (13) -NR₁₈R₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son, cada uno de modo independiente, alquilo de C1-4,
- (14) -SO₂-alquilo de C1-4,
- 20 (15) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,
- (16) cicloalquilo de C3-6,
- (17) fenilo,
- (18) un grupo de la siguiente fórmula:
- 25  , y
- (19) oxo.

Punto 11A. El compuesto de acuerdo con el punto 10A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo anular CyB es un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

30

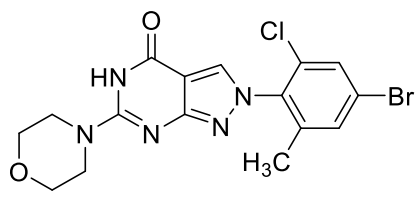
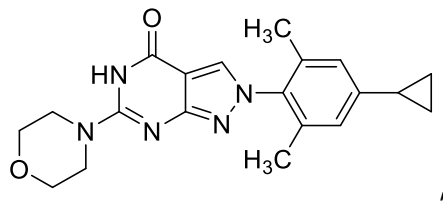
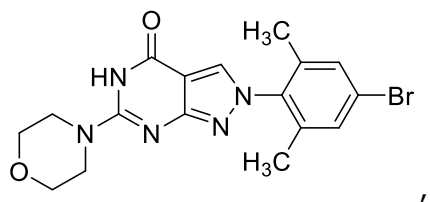
- (1) ciano,

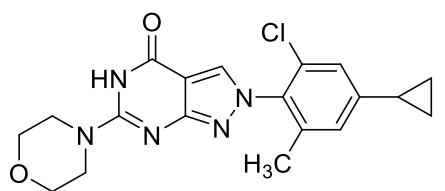
- (2) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi de C1-4,
- (3) alcoxi de C1-4,
- (4) halógeno,
- 5 (5) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,
- (6) -CO-alcoxi de C1-6,
- (7) -CO-cicloalquilo de C3-6,
- (8) -SO₂-alquilo de C1-4,
- 10 (9) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,
- (10) un grupo de la siguiente fórmula:



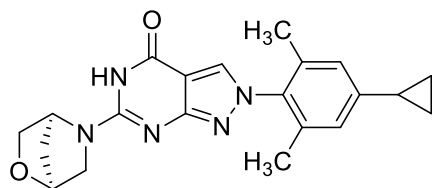
(11) oxo.

- 15 Punto 12A. El compuesto de acuerdo con el punto 1A seleccionado del grupo que consiste en:

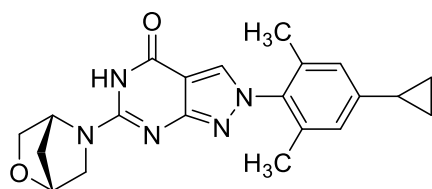




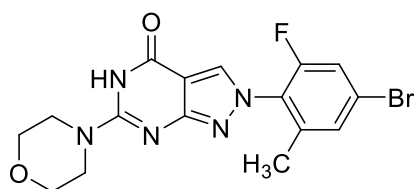
,



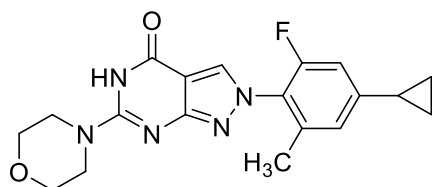
,



,



, y



5

, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Punto 13A. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 12A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10

Punto 14A. Un inhibidor del inflammasoma NLRP3, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 12A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

Punto 15A. Un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico

asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico y enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome del Schnitzler, deficiencia en el antagonista del receptor de IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD, enfermedad de Behcet, cáncer de pulmón, psoriasis, hipertensión, retinopatía diabética, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, sangrado intracerebral, epilepsia, enfermedad depresiva, trastorno del espectro autista, lesión de la médula espinal, encefalopatía séptica, dolor neuropático, COVID-19 y síndrome periódico asociado al receptor TNF, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 12A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Punto 16A. El medicamento de acuerdo con el punto 15A, en donde enfermedad intestinal inflamatoria es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Punto 17A. El medicamento de acuerdo con el punto 15A, en donde síndrome periódico asociado a la criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico, o Enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal.

Punto 18A. Un método de inhibición del inflamasoma de NLRP3, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 12A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero.

Punto 19A. Un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico y enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto

agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome de Schnitzler, deficiencia en el antagonista del receptor del IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD, enfermedad de Behcet, cáncer de pulmón, psoriasis, hipertensión, retinopatía diabética, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, sangrado intracerebral, epilepsia, enfermedad depresiva, trastorno del espectro autista, lesión de la médula espinal, encefalopatía séptica, dolor neuropático, COVID-19 y síndrome periódico asociado al receptor TNF, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 12A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero.

Punto 20A. El método de acuerdo con el punto 19A, en donde enfermedad intestinal inflamatoria es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Punto 21A. El método de acuerdo con el punto 19A, en donde síndrome periódico asociado a la criopirina es síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico, o Enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal.

Punto 22A. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 12A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un inhibidor del inflamasoma NLRP3.

Punto 23A. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 12A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico y enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del

- adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome de Schnitzler, deficiencia en el antagonista del receptor del IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD, enfermedad de Behcet, cáncer de pulmón, psoriasis, hipertensión, retinopatía diabética, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve,
- 5 enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, sangrado intracerebral, epilepsia, enfermedad depresiva, trastorno del espectro autista, lesión de la médula espinal, encefalopatía séptica, dolor neuropático, COVID-19 y síndrome periódico asociado al receptor TNF.
- 10 Punto 24A. El uso de acuerdo con el punto 23A, en donde enfermedad intestinal inflamatoria es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
- Punto 25A. El uso de acuerdo con el punto 23A, en donde síndrome periódico asociado a la criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells,
- 15 síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico, o Enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal.
- Punto 26A. Un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 12A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la inhibición del inflamasoma de
- 20 NLRP3.
- Punto 27A. Un compuesto de conformidad con cualquiera de los puntos 1A a 12A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica,
- 25 enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico y enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica
- 30 (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome de Schnitzler, deficiencia en el antagonista del receptor del IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD, enfermedad de Behcet, cáncer de pulmón, psoriasis, hipertensión, retinopatía
- 35 diabética, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, enfermedad

de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, sangrado intracerebral, epilepsia, enfermedad depresiva, trastorno del espectro autista, lesión de la médula espinal, encefalopatía séptica, dolor neuropático, COVID-19 y síndrome periódico asociado al receptor TNF.

5

Punto 28A. El compuesto de acuerdo con el punto 27A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde enfermedad intestinal inflamatoria es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

10

Punto 29A. El compuesto de acuerdo con el punto 27A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde síndrome periódico asociado a la criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico, o Enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal.

15

Punto 30A. Un envase comercial que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con el punto 13A y un material escrito asociado con el mismo, el material escrito indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico y enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome de Schnitzler, deficiencia en el antagonista del receptor del IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD, enfermedad de Behcet, cáncer de pulmón, psoriasis, hipertensión, retinopatía diabética, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, sangrado intracerebral, epilepsia, enfermedad depresiva, trastorno del espectro autista, lesión de la médula espinal, encefalopatía séptica, dolor neuropático, COVID-19 y síndrome periódico asociado al receptor TNF.

30

Punto 31A. Un kit comercial que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con el punto 13A y un material escrito asociado con el mismo, el material escrito indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico y enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome de Schnitzler, deficiencia en el antagonista del receptor del IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD, enfermedad de Behcet, cáncer de pulmón, psoriasis, hipertensión, retinopatía diabética, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, sangrado intracerebral, epilepsia, enfermedad depresiva, trastorno del espectro autista, lesión de la médula espinal, encefalopatía séptica, dolor neuropático, COVID-19 y síndrome periódico asociado al receptor TNF.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[O O 3 9]

A continuación se definen los términos que se pueden utilizar en la presente.

25

[O O 4 0]

Una línea ondulada es la siguiente:



en una fórmula química se refiere a un sitio de unión de la porción o grupo representado por la fórmula química.

30

[O O 4 1]

El término "alquilo de C1-4" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. "Alquilo de C1-4" incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, y ter-butilo.

[O O 4 2]

El término "alquilo de C1-6" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono. "alquilo de C1-6" incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, y 2-etilbutilo. Con preferencia, se incluye metilo.

[O O 4 3]

El término "alquenilo de C2-6" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena recta o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que comprende al menos un enlace doble. "Alquenilo de C2-6" incluye, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-2-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 4-metil-2-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, y 1-metil-2-butenilo.

[O O 4 4]

El término "alquinilo de C2-5" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena recta o ramificada que tiene 2 a 5 átomos de carbono y que comprende al menos un triple enlace. "Alquinilo de C2-5" incluye, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, y 2-pentinilo.

[O O 4 5]

El término "alcoxi de C1-4" se refiere a un grupo en donde el anteriormente definido "alquilo de C1-4" se une a un átomo de oxígeno. "Alcoxi de C1-4" incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, y ter-butoxi.

[O O 4 6]

El término "alcoxi de C1-6" se refiere a un grupo en donde el anteriormente definido "alquilo de C1-6" se une a un átomo de oxígeno. "Alcoxi de C1-6" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, isohexiloxi, 1,1-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, y 2-etilbutoxi.

[O O 4 7]

El término "halógeno" incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo. Con preferencia, se incluyen flúor, cloro y bromo.

30 [O O 4 8]

El término "haloalquilo de C1-4" se refiere al anteriormente definido "alquilo de C1-4" que está sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno seleccionados de modo independiente del grupo del anteriormente definido "halógeno". "Haloalquilo de C1-4" incluye, por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 1,1-

difluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 1,1-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, y 4,4,4-trifluorobutilo.

[O O 4 9]

El término "haloalquilo de C1-6" se refiere al anteriormente definido "alquilo de C1-6" que está sustituido con 1 a 9 átomos de halógeno seleccionados de modo independiente del grupo del anteriormente definido "halógeno". "Haloalquilo de C1-6" incluye, por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 1,1-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, y 6,6,6-trifluorohexilo.

[O O 5 0]

El término "haloalquenilo de C2-6" se refiere al anteriormente definido "alquenilo de C2-6" que está sustituido con 1 a 9 átomos de halógeno seleccionados de modo independiente del grupo del anteriormente definido "halógeno". "Haloalquenilo de C2-6" incluye, por ejemplo, 2-fluoroetenilo, 3-cloropropenilo, 2-fluoropropenilo, 1-trifluorometiletenilo, y 4,4,4-trifluoro-2-butenilo.

[O O 5 1]

El término "cicloalquilo de C3-6" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado monocíclico que tiene 3 a 6 átomos de carbono. "cicloalquilo de C3-6" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Con preferencia, se incluye ciclopropilo.

20 [O O 5 2]

El término "cicloalquenilo de C5-6" se refiere a un grupo hidrocarbonado parcialmente insaturado monocíclico que tiene 5 a 6 átomos de carbono y que comprende al menos un doble enlace. "Cicloalquenilo de C5-6" incluye, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, y ciclohexadienilo.

25 [O O 5 3]

El término "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno" se refiere a un grupo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, además de los átomos de carbono, como un átomo que constituye el anillo. "Heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno" incluye, por ejemplo, azetidino, oxetano, diazetidino, dioxetano, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, dioxolano, piperidino, tetrahidropirano, 1,3-diazaciclohexano, piperazino, morfolino, tetrahidro-1,2-oxazino, y dioxano.

[O O 5 4]

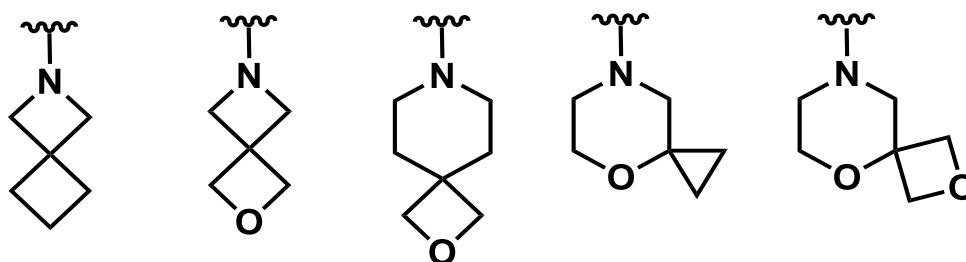
El término "heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere a un grupo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, además de los átomos de carbono, como un átomo que constituye el anillo. "Heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre" incluye, por ejemplo, azetidino, oxetano, tetrahydro-2H-pyran, diazetidino, dioxetano, ditietano, pirrolidino, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, thiazolidino, isothiazolidino, dioxolano, dithiolano, piperidino, tetrahydropyran, 1,3-diazacyclohexano, piperazino, morfolino, tetrahydro-1,2-oxazino, tiomorfolino, dioxano, hexahydrotriazino, azepano, oxepano, diazepano (por ejemplo, 1,4-diazepano), oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano y 1,2-oxazepano), dioxazepano (por ejemplo, 1,5,2-dioxazepano), y tiazepano. Con preferencia, se incluye morfolino.

[O O 5 5]

El término "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno" se refiere a un grupo heterocicloalquilo saturado monocíclico de 5 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, además de átomos de carbono, como átomo constituyente de anillo. "Heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno" incluye, por ejemplo, pirrolidino, tetrahydrofuran, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, dioxolano, piperidino, tetrahydropyran, 1,3-diazacyclohexano, piperazino, morfolino, tetrahydro-1,2-oxazino, y dioxano.

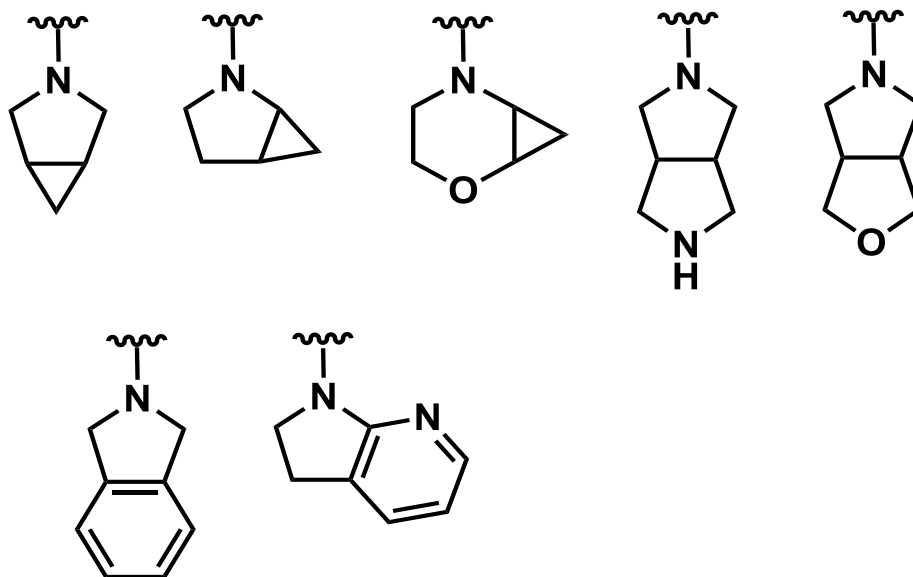
[O O 5 6]

El término "espiro heterocicloalquilo de 7 a 9 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno" se refiere a un grupo heterocíclico saturado espiro de 7 a 9 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, además de átomos de carbono, como átomo constituyente de anillo. "Espiro heterocicloalquilo de 7 a 9 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno" incluye, por ejemplo, los siguientes grupos:



[0 0 5 7]

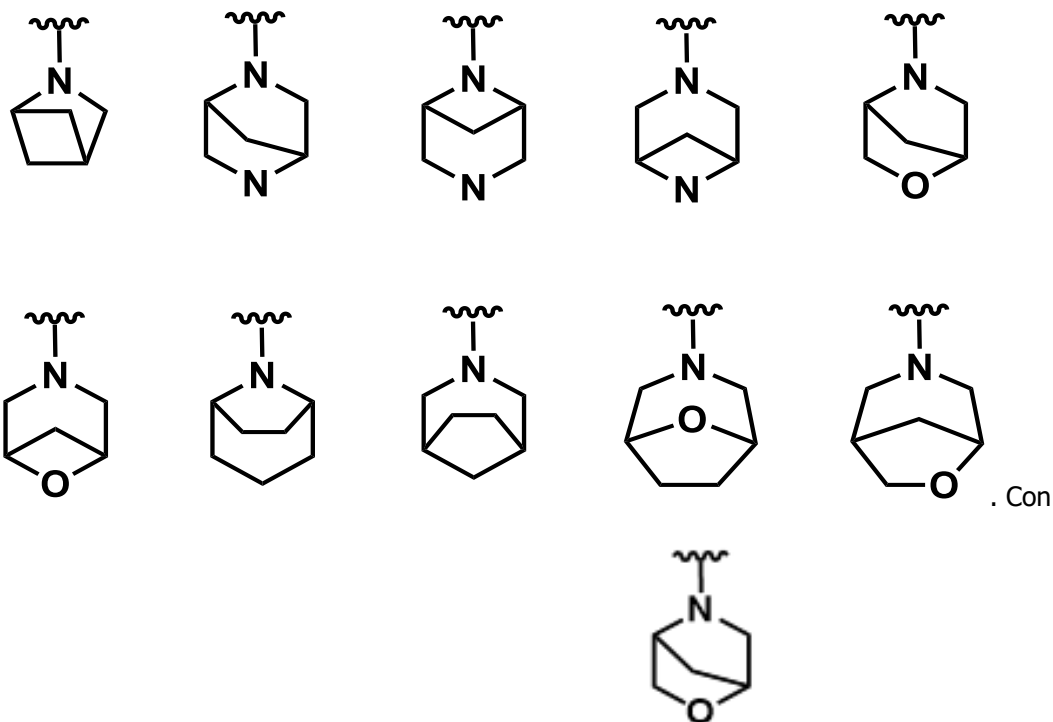
- El término "grupo de anillos fusionados saturados o parcialmente insaturados de 6 a 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno" se refiere a un grupo de anillos hetero fusionados de 6 a 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, además de átomos de carbono, como átomo constituyente de anillo, y que comprende al menos un anillo saturado como un anillo que constituye el anillo fusionado. "Grupo de anillos fusionados saturados o parcialmente insaturados de 6 a 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno" incluye, por ejemplo, los siguientes grupos:



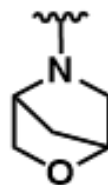
[0 0 5 8]

- El término "heterocicloalquilo con puente de 6 a 8 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno" se refiere a un grupo heterocíclico saturado con puente 6 a 8 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, además de átomos de carbono, como átomo constituyente de anillo. "heterocicloalquilo con puente de 6 a 8 miembros que comprende uno o dos heteroátomos

seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno" incluye, por ejemplo, los siguientes grupos:



preferencia, se incluye el grupo:



5

[0 0 5 9]

La frase en la que α puede estar "opcionalmente sustituido con" β significa que α no está sustituido, o que cualquiera de los átomos de hidrógeno reemplazables de α está reemplazado con β . Por ejemplo, "alquilo de C1-6 opcionalmente sustituido con hidroxil" significa que el alquilo de C1-6 no está sustituido, o que cualquiera de los átomos de hidrógeno del alquilo de C1-6 está reemplazado con hidroxil.

10

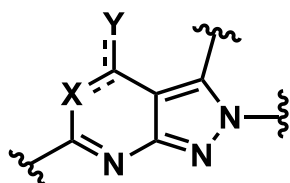
[0 0 6 0]

Las modalidades de cada sustituyente de un compuesto de Fórmula [I] se ilustran a continuación. Sin embargo, cada sustituyente de un compuesto de Fórmula [I] no se limita a estas modalidades, y un compuesto de Fórmula [I] también incluye cualquier combinación de dos o más de estas modalidades en cada sustituyente.

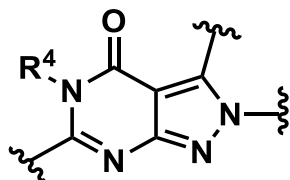
15

[0 0 6 1]

En la presente, una estructura parcial:



es con preferencia un grupo de la siguiente fórmula:



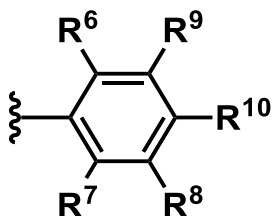
en donde R4 es como se definió anteriormente.

[0 0 6 2]

5

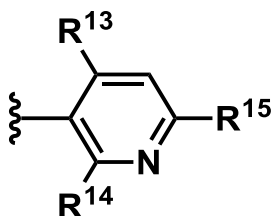
El grupo anular Cy es con preferencia

(1) un grupo de la siguiente fórmula:



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente,

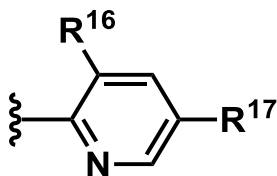
(2) un grupo de la siguiente fórmula:



10

en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, o

(3) un grupo de la siguiente fórmula:



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

15

[0 0 6 3]

R1 es con preferencia hidrógeno.

[0 0 6 4]

R2 y R3 son con preferencia, cada uno de modo independiente,

(1) hidrógeno,

20

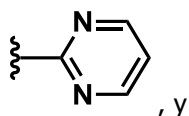
(2) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente

sustituido con

- (a) alcoxi de C1-4,
 (b) cicloalquilo de C3-6, o
 (c) fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,
- 5 (3) alcoxi de C1-4,
 (4) haloalquilo de C1-4,
 (5) -CD₃,
 (6) -CO-alquilo de C1-4,
 (7) cicloalquilo de C3-6,
- 10 (8) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo de C1-4, o
 (9) fenilo, o
 alternatively, R₂ y R₃ se pueden combinar junto con el átomo de nitrógeno al que se unen y el grupo -NR₂R₃ puede formar:
- 15 (a) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:
- 20 (1) hidroxí,
 (2) ciano,
 (3) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- (a) hidroxí,
 (b) alcoxi de C1-4, o
 (c) fenilo,
- 25 (4) alcoxi de C1-4,
 (5) halógeno,
 (6) haloalquilo de C1-4,
 (7) -O-haloalquilo de C1-4,
- 30 (8) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,
 (9) -CO-alcoxi de C1-6,
 (10) -CO-cicloalquilo de C3-6,
- 35 (11) -CONH-alquilo de C1-4,

(12) -NHCO-alquilo de C1-4,
 (13) -NR₁₈R₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son, cada uno de modo independiente, alquilo de C1-4,

- 5 (14) -SO₂-alquilo de C1-4,
 (15) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,
 (16) cicloalquilo de C3-6,
 (17) fenilo,
 (18) grupo de la siguiente fórmula:



- 10 (19) oxo,

(b) espiro heterocicloalquilo de 7 a 9 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo espiro heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo,

- 15 (c) grupo de anillos fusionados saturados o parcialmente insaturados de 6 a 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo anular fusionado puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- 20 (1) halógeno,
 (2) -CO-alquilo de C1-4, y
 (3) -CO-alcoxi de C1-6, o

- (d) heterocicloalquilo con puente de 6 a 8 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- 25 (1) halógeno,
 (2) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4, y
 30 (3) -SO₂-alquilo de C1-4.

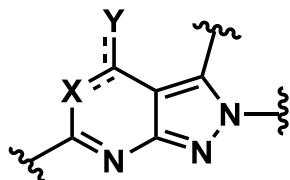
[0 0 6 5]

Las modalidades de cada sustituyente de un compuesto de Fórmula [IA] se ilustran a continuación. Cada sustituyente de un compuesto de Fórmula [IA], sin embargo, no se limita a estas

modalidades, y un compuesto de Fórmula [IA] también incluye cualquier combinación de dos o más de estas modalidades en cada sustituyente.

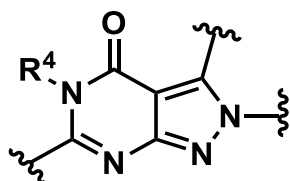
[0 0 6 6]

En la presente, una estructura parcial:



5

es con preferencia un grupo de la siguiente fórmula:



en donde R4 es como se definió anteriormente.

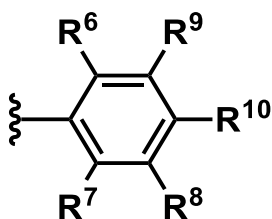
[0 0 6 7]

10

R4 es con preferencia hidrógeno.

[0 0 6 8]

El grupo anular CyA es con preferencia, un grupo de la siguiente fórmula:



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

15

[0 0 6 9]

R6 y R7 son con preferencia, cada uno de modo independiente, hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, halógeno, haloalquilo de C1-4, -O-haloalquilo de C1-4 o cicloalquilo de C3-6.

R6 y R7 son con más preferencia, cada uno de modo independiente, hidrógeno, alquilo de C1-6 o halógeno.

20

En ejemplos específicos preferibles, R6 y R7 son, cada uno de modo independiente, metilo, flúor, o cloro.

[0 0 7 0]

R8 y R9 son con preferencia hidrógeno.

[0 0 7 1]

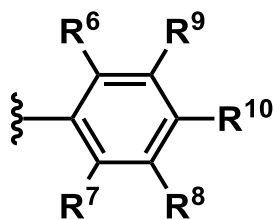
R10 es con preferencia alquilo de C1-6, alcoxi de C1-4, halógeno, haloalquilo de C1-6, -O-haloalquilo de C1-4 o cicloalquilo de C3-6.

R10 es con más preferencia halógeno o cicloalquilo de C3-6.

En un ejemplo específico preferible, R10 es bromo o ciclopropilo.

5 [O O 7 2]

El grupo anular CyA es con preferencia, un grupo de la siguiente fórmula:



en donde

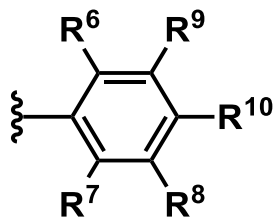
R6 y R7 son, cada uno de modo independiente, hidrógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, halógeno, haloalquilo de C1-4, -O-haloalquilo de C1-4 o cicloalquilo de C3-6;

R8 y R9 son, hidrógeno;

R10 es alquilo de C1-6, alcoxi de C1-4, halógeno, haloalquilo de C1-6, -O-haloalquilo de C1-4 o cicloalquilo de C3-6.

[O O 7 3]

15 El grupo anular CyA es con más preferencia, un grupo de la siguiente fórmula:



en donde

R6 y R7 son, cada uno de modo independiente, hidrógeno, alquilo de C1-6 o halógeno;

20 R8 y R9 son hidrógeno;

R10 es halógeno o cicloalquilo de C3-6.

[O O 7 4]

R1 es con preferencia hidrógeno.

[O O 7 5]

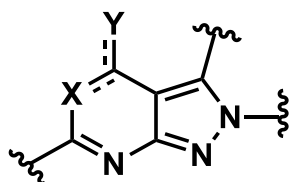
25 Con preferencia, R2A y R3A se combinan entre sí con el átomo de nitrógeno al que se unen y el grupo -NR2R3 forma:

(1) heterocicloalquilo de 6 miembros que comprende dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(2) heterocicloalquilo con puente de 7 miembros que comprende dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno.

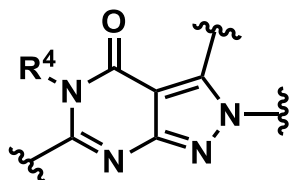
[O O 7 6]

Una modalidad preferible de un compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [I] en donde una estructura parcial:



10

es un grupo de la siguiente fórmula:

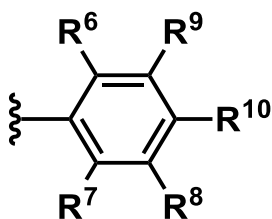


en donde R4 es como se definió anteriormente; y

El grupo anular Cy es

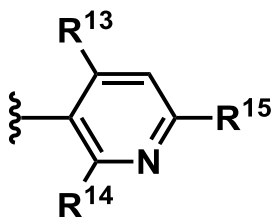
15

(1) un grupo de la siguiente fórmula:



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente,

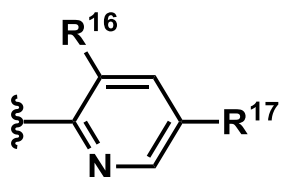
(2) un grupo de la siguiente fórmula:



20

en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, o

(3) un grupo de la siguiente fórmula:



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente;

R1 es hidrógeno;

R2 y R3 son cada uno de modo independiente,

5

(1) hidrógeno,

(2) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente

sustituido con

(a) alcoxi de C1-4,

(b) cicloalquilo de C3-6, o

10

(c) fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido

con alcoxi de C1-4,

(3) alcoxi de C1-4,

(4) haloalquilo de C1-4,

(5) -CD₃,

15

(6) -CO-alquilo de C1-4,

(7) cicloalquilo de C3-6,

(8) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos

seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en

el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo de C1-4, o

20

(9) fenilo, o

alternativamente, R2 y R3 se pueden combinar junto con el átomo de nitrógeno al que

se unen y el grupo -NR₂R₃ puede formar:

(a) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos

seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y

25

azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro

sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

(1) hidroxí,

(2) ciano,

(3) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente

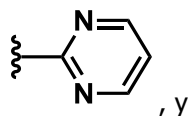
30

sustituido con

(a) hidroxí,

(b) alcoxi de C1-4, o

- (c) fenilo,
- (4) alcoxi de C1-4,
- (5) halógeno,
- (6) haloalquilo de C1-4,
- 5 (7) -O-haloalquilo de C1-4,
- (8) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,
- (9) -CO-alcoxi de C1-6,
- (10) -CO-cicloalquilo de C3-6,
- 10 (11) -CONH-alquilo de C1-4,
- (12) -NHCO-alquilo de C1-4,
- (13) -NR₁₈R₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son, cada uno de modo independiente, alquilo de C1-4,
- (14) -SO₂-alquilo de C1-4,
- 15 (15) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,
- (16) cicloalquilo de C3-6,
- (17) fenilo,
- (18) un grupo de la siguiente fórmula:



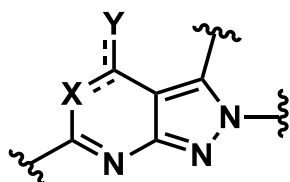
- 20 (19) oxo,
- (b) espiro heterocicloalquilo de 7 a 9 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo espiro heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- 25 (c) grupo de anillos fusionados saturados o parcialmente insaturados de 6 a 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo anular fusionado puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:
- 30 (1) halógeno,
- (2) -CO-alquilo de C1-4, y
- (3) -CO-alcoxi de C1-6, o
- (d) heterocicloalquilo con puente de 6 a 8 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno

y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
- (2) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar
- 5 opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4, y
- (3) -SO₂-alquilo de C1-4.

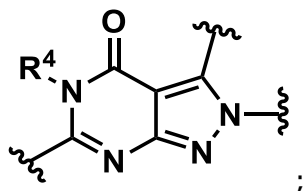
[0 0 7 7]

Una modalidad preferible de un compuesto de Fórmula [IA] es un compuesto de Fórmula [IA] en donde una estructura parcial:



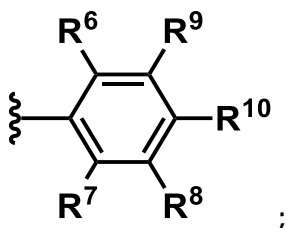
10

es un grupo de la siguiente fórmula:



R₄ es hidrógeno;

el grupo anular CyA es un grupo de la siguiente fórmula:



15

R₆ y R₇ son, cada uno de modo independiente, hidrógeno, alquilo de C1-6 o halógeno;

R₈ y R₉ son hidrógeno;

R₁₀ es halógeno o cicloalquilo de C3-6;

20

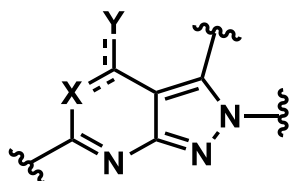
R₁ es hidrógeno;

R_{2A} y R_{3A} se combinan entre sí con el átomo de nitrógeno al que se unen y el grupo -NR₂R₃ forma un heterocicloalquilo de 6 miembros que comprende dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre.

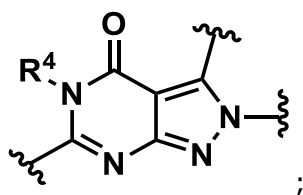
25

[0 0 7 8]

Otra modalidad de un compuesto de Fórmula [IA] es un compuesto de Fórmula [IA] en donde una estructura parcial:



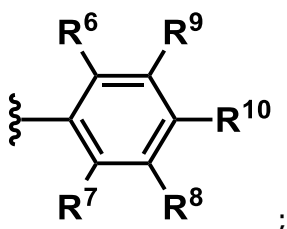
es un grupo de la siguiente fórmula:



5

R4 es hidrógeno;

el grupo anular CyA es un grupo de la siguiente fórmula:



10 halógeno;

R6 y R7 son, cada uno de modo independiente, hidrógeno, alquilo de C1-6 o

R8 y R9 son hidrógeno;

R10 es halógeno o cicloalquilo de C3-6;

R1 es hidrógeno;

15 R2A y R3A se combinan entre sí con el átomo de nitrógeno al que se unen y el grupo -NR2R3 forma un heterocicloalquilo con puente de 7 miembros que comprende dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno.

[0 0 7 9]

20 El término "sal farmacéuticamente aceptable" utilizado en la presente puede ser cualquier sal conocida en la técnica que no esté asociada a una toxicidad excesiva. Tal sal farmacéuticamente aceptable incluye, específicamente, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con bases inorgánicas y sales con bases orgánicas. Varias formas de sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica, y se describen, por ejemplo, en las siguientes referencias:

25 (a) Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, p1-19 (1977),

(b) Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002),

(c) Paulekuhn et al., J. Med. Chem., 50, p6665-6672 (2007).

Un compuesto de Fórmula [I] o Fórmula [IA] puede reaccionar con un ácido inorgánico, ácido orgánico, base inorgánica o base orgánica de acuerdo con los métodos conocidos por sí mismos para dar una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente.

[O O 8 O]

Dicha sal con ácido inorgánico incluye sales con ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico. Dicha sal incluye con preferencia sales con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico.

Dicha sal con ácido orgánico incluye sales con ácido acético, ácido adípico, ácido alginico, ácido 4-aminosalicílico, ácido anhidrometilencítrico, ácido benzoico, ácido bencensulfónico, edetato de calcio, ácido alcanfor, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido edético, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido glucoheptónico, ácido glicollarsanílico, ácido hexilresorcinol, ácido hidroxinaftónico, ácido 2-hidroxi-1-etansulfónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido málico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido metilnítrico, ácido metilenbis(salicílico), ácido galactárico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 2-naftoico, ácido 1,5-naftalendisulfónico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido pamóico, ácido pantoténico, ácido péctico, ácido pícrico, ácido propiónico, ácido poligalacturónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido teoclico, ácido tiocianico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido undecanoico, ácido aspártico y ácido glutámico. Dicha sal incluye con preferencia sales con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido glucurónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido 2-hidroxi-1-etansulfónico.

[O O 8 1]

Dicha sal con base inorgánica incluye sales con litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, bario, aluminio, zinc, bismuto y amonio. Dicha sal incluye con preferencia sales con sodio, potasio, calcio, magnesio y zinc.

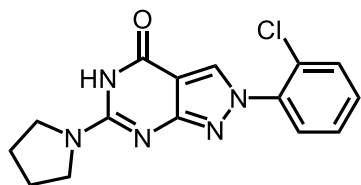
Dicha sal con base orgánica incluye sales con arecolina, betaína, colina, clemizol, etilendiamina, N-metilglucamina, N-bencilfenetilamina, tris(hidroximetil)metilamina, arginina y lisina. Dicha sal incluye con preferencia sales con tris(hidroximetil)metilamina, N-metilglucamina y lisina.

[O O 8 2]

El compuesto [I] o el compuesto [IA] pueden existir en su forma de solvato. El término "solvato" significa un compuesto en el que una molécula de solvente se coordina con, por ejemplo, el compuesto [I] o el compuesto [IA]. El solvato puede ser cualquier solvato farmacéuticamente aceptable; e incluye, por ejemplo, un hidrato, un solvato de ácido acético, un solvato de acetona, un etanolato y un solvato de dimetilsulfóxido del Compuesto [I] o Compuesto [IA]. Tales solvatos incluyen específicamente un hemihidrato, monohidrato, dihidrato, monosolvato de ácido acético, monosolvato de acetona y monoetanolato de un compuesto de Fórmula [I] o de Fórmula [IA]; y un monohidrato y un monosolvato de acetona de la sal de sodio de un compuesto de Fórmula [I] o de Fórmula [IA] y un etanolato de la sal de diclorhidrato del mismo. Estos solvatos se pueden obtener de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos.

[O O 8 3]

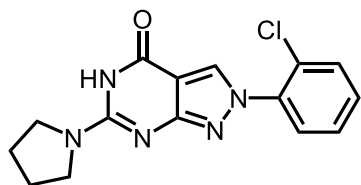
El Compuesto [I] o el Compuesto [IA] pueden existir como tautómero. En ese caso, el Compuesto [I] o el Compuesto [IA] pueden existir como un tautómero individual o una mezcla de tautómeros. Por ejemplo, una estructura representada por la siguiente fórmula:



15

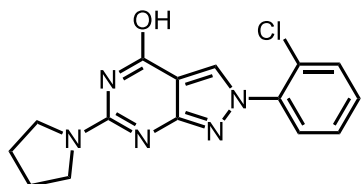
,a menos que se especifique lo contrario, significa que un compuesto puede existir y/o representarse como

(1)

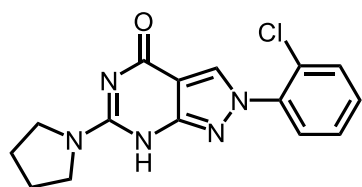


20

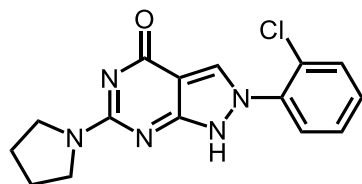
(2)



(3)



(4)



(5) una mezcla de estos.

- 5 El compuesto [I] o el compuesto [IA] pueden tener un doble enlace carbono-carbono. En ese caso, el compuesto [I] o el compuesto [IA] pueden existir como un isómero E, un isómero Z o una mezcla de isómeros E y Z.

- El compuesto [I] o el compuesto [IA] pueden existir como un estereoisómero que se debe reconocer como un isómero cis/trans. En ese caso, el compuesto [I] o el compuesto [IA] pueden existir como un isómero cis, un isómero trans o una mezcla de isómeros cis y trans.

- El compuesto [I] o el compuesto [IA] pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos. En ese caso, el compuesto [I] o el compuesto [IA] pueden existir como un enantiómero único, un diastereómero único, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros.

- El compuesto [I] o el compuesto [IA] pueden existir como un atropisómero. En ese caso, el compuesto [I] o el compuesto [IA] pueden existir como un atropisómero individual o una mezcla de atropisómeros.

- El compuesto [I] o el compuesto [IA] pueden tener simultáneamente múltiples características estructurales que pueden proporcionar los isómeros anteriores. El compuesto [I] o el compuesto [IA] también pueden contener los isómeros anteriores en cualquier relación.

- 20 [O O 8 4]

Las fórmulas, estructuras químicas o denominaciones químicas sin especificar una estereoquímica incluyen todos los isómeros anteriores que puedan existir, a menos que se especifique lo contrario.

[O O 8 5]

- 25 Las mezclas de diastereómeros se pueden aislar en cada diastereómero por un método convencional tal como cromatografía o cristalización. Cada diastereómero también se puede preparar usando un material de partida que sea un isómero único en términos de estereoquímica o mediante un método sintético usando una reacción estereoselectiva.

[O O 8 6]

Una mezcla de enantiómeros se puede aislar en cada enantiómero único mediante un método bien conocido en la técnica. Por ejemplo, una mezcla de enantiómeros puede reaccionar con un enantiómero sustancialmente puro que se conoce como auxiliar quiral para formar una mezcla de diastereómeros, que luego se puede aislar en un diastereómero con una relación isomérica mejorada o en un diastereómero único sustancialmente puro mediante un método común tal como la cristalización fraccionada o cromatografía. El auxiliar quiral añadido se puede eliminar del diastereómero aislado mediante una reacción de escisión para dar un enantiómero deseable. Una mezcla de enantiómeros también se puede separar directamente mediante una cromatografía bien conocida en la técnica usando una fase estacionaria quiral. Alternativamente, cualquiera de los enantiómeros también se puede obtener usando un material de partida sustancialmente puro y ópticamente activo o una síntesis estereoselectiva (es decir, inducción asimétrica) a partir de un intermediario proquiral con un auxiliar quiral o un catalizador asimétrico.

[O O 8 7]

La configuración absoluta se puede determinar mediante el análisis cristalográfico por rayos X de un producto cristalino o intermediario. En ese caso, se puede utilizar un producto cristalino o intermediario inducido por un agente que tiene un centro asimétrico con una configuración conocida, si es necesario.

[O O 8 8]

El compuesto [I] o el compuesto [IA] se pueden marcar con un átomo isotópico tal como 2H(D) , 3H , 14C , 35S . Por ejemplo, en el caso de que un compuesto de Fórmula [I] o Fórmula [IA] tiene un grupo metilo, el grupo metilo se puede reemplazar con $-\text{CD}_3$. El compuesto así obtenido también está incluido en la presente invención.

[O O 8 9]

El Compuesto [I] o el Compuesto [IA] es preferiblemente un Compuesto [I] o Compuesto [IA] sustancialmente purificado. Uno más preferible es el Compuesto [I] o el Compuesto [IA] purificado con una pureza del 80% o más.

[O O 9 0]

De acuerdo con métodos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica, una composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar mediante la mezcla opcional del Compuesto [I] o el Compuesto [IA] con al menos uno o más portadores farmacéuticamente aceptables en cualquier cantidad. El contenido del compuesto [I] o compuesto [IA] en la composición farmacéutica depende de las formas de dosis y dosis, y es, por ejemplo, del 0.1 al 100% en peso de la composición.

[O O 9 1]

Una forma de dosis del compuesto [I] o del compuesto [IA] incluye preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, pastillas, jarabes, emulsiones y

suspensiones; y preparaciones parenterales tales como preparaciones externas, supositorios, inyecciones, gotas oculares, preparaciones nasales y preparaciones pulmonares.

[0 0 9 2]

Un portador farmacéuticamente aceptable utilizado en la presente incluye varias sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas que se utilizan convencionalmente para un componente de una formulación. Dichas sustancias incluyen, por ejemplo, excipientes, desintegrantes, aglutinantes, fluidificantes y lubricantes para preparaciones sólidas; solventes, agentes de solubilización, agentes de suspensión, agentes de tonicidad, agentes reguladores de pH y agentes calmantes para preparaciones líquidas; y bases, agentes emulsionantes, agentes humectantes, estabilizadores, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes plastificantes, agentes de ajuste del pH, promotores de absorción, gelificadores, agentes antisépticos, agentes de carga, solubilizadores, agentes de solubilización y agentes de suspensión para preparaciones semisólidas. Si es necesario, se pueden utilizar también aditivos como conservantes, agentes antioxidantes, colorantes y edulcorantes.

15 [0 0 9 3]

Tales excipientes incluyen, por ejemplo, lactosa, azúcar blanco blando, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y goma arábica.

20 Tales desintegrantes incluyen, por ejemplo, carmelosa, carmelosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa cristalina.

Tales aglutinantes incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, azúcar blanco blando, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa sódica y goma arábica.

25 Tales fluidificantes incluyen, por ejemplo, ácido silícico anhidro liviano y estearato de magnesio.

Tales lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

30 Los solventes incluyen, por ejemplo, agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.

Tales agentes de solubilización incluyen, por ejemplo, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio y citrato de sodio.

Tales agentes de suspensión incluyen, por ejemplo, cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa y monoestearato de glicerilo.

Tales agentes de tonicidad incluyen, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio y D-manitol.

Tales agentes reguladores incluyen, por ejemplo, hidrogenofosfato de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio y citrato de sodio.

5 Tales agentes calmantes incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico.

10 Tales bases incluyen, por ejemplo, agua, aceites de animales o vegetales tal como aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de arachis, aceite de ajonjolí y aceite de ricino, alcoholes inferiores tal como etanol, propanol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol y fenol, ácidos grasos superiores y sus ésteres, ceras, alcoholes superiores, alcoholes polihídricos, hidrocarburos tales como vaselina blanca, parafina líquida y parafina, vaselina hidrófila, lanolina purificada, ungüento de absorción, lanolina hidratada, ungüento hidrófilo, almidón, pululano, goma arábica, goma tragacanto, gelatina, dextrano, derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, polímeros sintéticos tales como polímero de carboxivinilo, poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona, el propilenglicol, macrogol tal como Macrogol 200 a 600, y una
15 combinación de dos o más de ellos.

Tales agentes conservantes incluyen, por ejemplo, parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato de sodio y ácido sórbico.

Tales agentes antioxidantes incluyen, por ejemplo, sulfito de sodio y ácido ascórbico.

20 Estos agentes colorantes incluyen, por ejemplo, colorantes alimentarios (por ejemplo, rojo alimentario nº 2 o nº 3, amarillo alimentario nº 4 o nº 5) y β -caroteno.

Tales agentes edulcorantes incluyen, por ejemplo, sacarina sódica, glicirrizinato dipotásico y aspartamo.

[O O 9 4]

25 Una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a seres humanos, así como a mamíferos distintos de los seres humanos, tales como ratones, ratas, hámsters, cobayos, conejos, gatos, perros, cerdos, ganado vacuno, caballos, ovejas y monos por vía oral, o vía parenteral, tal como por vía local, rectal, intravenosa, intramuscular y subcutánea. Si bien la dosis (a veces denominada en la presente "cantidad terapéuticamente efectiva") puede variar en función de los sujetos, enfermedades, síntomas, formas de dosificación, vías de administración y similares, por
30 ejemplo, cuando se administra por vía oral a un paciente adulto, la dosis de un compuesto de Fórmula [I] o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de Fórmula [IA] o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo varía generalmente de aproximadamente 0.01 mg y 1 g por día, que se puede administrar una o varias veces en una cantidad dividida.

35 [O O 9 5]

El compuesto [I] o el compuesto [IA] tienen una actividad inhibidora del inflammasoma NLRP3, y es útil para tratar y/o prevenir diversas enfermedades o afecciones que se espera que mejoren mediante el ajuste de la actividad del inflammasoma NLRP3. Las diversas enfermedades o afecciones que se espera que mejoren mediante el ajuste de la actividad del inflammasoma NLRP3 incluyen, por ejemplo, una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico y enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome de Schnitzler, deficiencia del antagonista del receptor del IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD, enfermedad de Behcet, cáncer de pulmón, psoriasis, hipertensión, retinopatía diabética, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, sangrado intracerebral, epilepsia, enfermedad depresiva, trastorno del espectro autista, lesión de la médula espinal, encefalopatía séptica, dolor neuropático, COVID-19, y síndrome periódico asociado al receptor del TNF.

[0 0 9 6]

La expresión "inhibir el inflammasoma NLRP3" significa que la función del inflammasoma NLRP3 se inhibe de manera que desaparece o se reduce su actividad; y, por ejemplo, significa que la función del inflammasoma NLRP3 se inhibe sobre la base de la afección del ejemplo de prueba 1 como se describe a continuación. Al inhibir la función del inflammasoma NLRP 3, se suprime la cantidad de producción de IL-1 β y/o IL-18, y preferiblemente, se suprimen las cantidades de producción de IL-1 β e IL-1. Preferiblemente, "inhibir el inflammasoma NLRP3" significa inhibir el inflammasoma NLRP3 humano.

[0 0 9 7]

El término "tratar" utilizado en la presente incluye mejorar los síntomas, prevenir el agravamiento, mantener la remisión, prevenir la exacerbación y prevenir la recaída.

El término "prevenir" utilizado en la presente incluye suprimir y retrasar la aparición de los síntomas.

[0 0 9 8]

Siempre que una modalidad descrita en la presente sea compatible con otra modalidad descrita en otra parte de la descripción, también se pretende incluir en la invención dos o más combinaciones de estas modalidades.

[0 0 9 9]

5 Método General de preparación

Los métodos generales para preparar un compuesto de Fórmula [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de Fórmula [IA] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se ilustran de la siguiente manera. Un método para preparar un compuesto de Fórmula [I], o un compuesto de Fórmula [IA] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sin embargo, no se limita a estos.

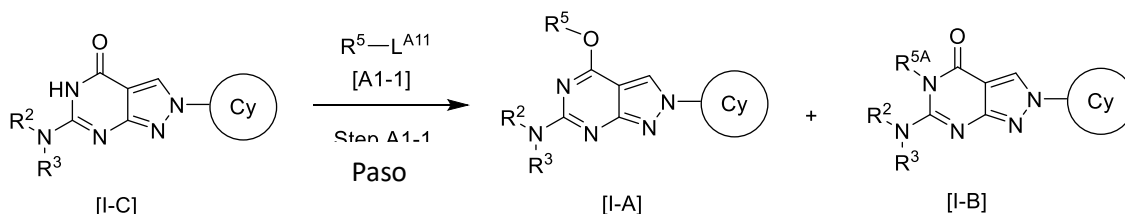
Cada compuesto obtenido en cada etapa se puede aislar y/o purificar, si es necesario, de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos, tales como destilación, recristalización y cromatografía en columna, u opcionalmente, una etapa posterior puede proceder sin aislamiento y/o purificación.

En la presente, el término "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura que no ha sido controlada e incluye de 1 °C a 40 °C como una modalidad.

[0 1 0 0]

Método de preparación A1: Un método para preparar el Compuesto [I-A] o una sal del mismo, o un método para preparar el Compuesto [I-B] o una sal del mismo

El Compuesto [I-A] o una sal del mismo, o el Compuesto [I-B] o una sal del mismo, se pueden preparar mediante, por ejemplo, el Método de preparación A1 de la siguiente manera.



En el esquema, Cy, R2, R3, y R5 son como se definió anteriormente,

R5A es alquilo de C1-4, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o ciano,

LA11 es un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, metansulfonilo, y p-toluensulfonilo).

(Etapas A1-1)

El Compuesto [I-A] o una sal del mismo, o Compuesto [I-B] o una sal del mismo se pueden preparar en la reacción del Compuesto [I-C] o una sal del mismo con el Compuesto [A1-1] o una sal del mismo en presencia de una base en un solvente.

La base usada en la presente incluye, por ejemplo, hidruro de sodio y carbonato de potasio. Una base preferible es hidruro de sodio.

El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano. Un solvente preferible es N,N-dimetilformamida.

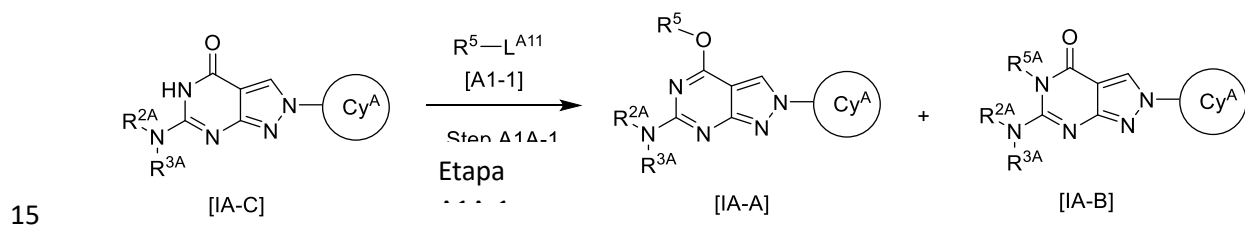
5 La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de 0 °C a 100 °C, con preferencia de 10 °C a 50 °C.

El Compuesto [A1-1] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se puede preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

[O 1 O 1]

10 Método de preparación A1A: Un método para preparar el Compuesto [IA-A] o una sal del mismo, o un método para preparar el Compuesto [IA-B] o una sal del mismo

El Compuesto [IA-A] o una sal del mismo, o el Compuesto [IA-B] o una sal del mismo se pueden preparar de una manera similar al Método de preparación A1 mediante el uso del Compuesto [IA-C] o una sal del mismo en lugar del Compuesto [I-C] o una sal del mismo.

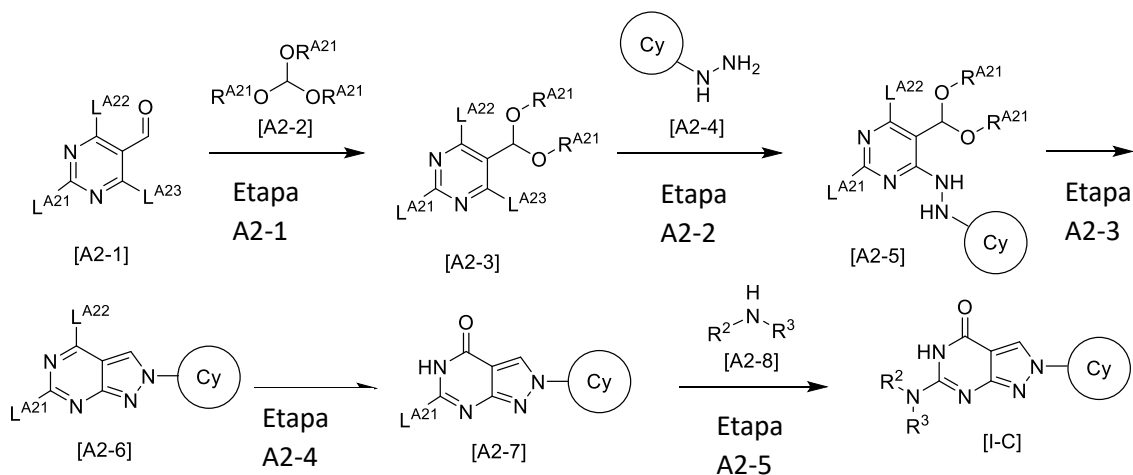


(en el esquema, cada símbolo es como se definió anteriormente)

[O 1 O 2]

Método de preparación A2: Método de preparación del Compuesto [I-C] o una sal del mismo

20 El Compuesto [I-C] o una sal del mismo se pueden preparar mediante, por ejemplo, el Método de preparación A2 de la siguiente manera.



En el esquema, Cy, R2, y R3 son como se definió anteriormente,

RA21 es cada uno de modo independiente alquilo de C1-4,

LA21, LA22, y LA23 son cada uno de modo independiente, un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, metansulfonilo, y p-toluensulfonilo).

5 (EtapA A2-1)

El Compuesto [A2-3] o una sal del mismo se pueden preparar en la reacción del Compuesto [A2-1] o una sal del mismo con el Compuesto [A2-2] en presencia de un catalizador ácido en un solvente.

10 El catalizador ácido usado en la presente incluye, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido perclórico, ácido metansulfónico, y ácido p-toluensulfónico. Un catalizador ácido preferible es ácido sulfúrico o ácido p-toluensulfónico.

El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, tolueno, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y un solvente mixto de estos. Un solvente preferible es tolueno.

15 La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de 0 °C a 150 °C, con preferencia de 5 °C a 40 °C.

El Compuesto [A2-1] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se pueden preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

20 El Compuesto [A2-2] puede estar disponibles en el comercio, y también se pueden preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

(EtapA A2-2)

25 El Compuesto [A2-5] o una sal del mismo se pueden preparar en la reacción del Compuesto [A2-3] o una sal del mismo con el Compuesto [A2-4] o una sal del mismo en presencia de una base en un solvente.

La base usada en la presente incluye, por ejemplo, trietilamina, diazabicycloundeceno, y diisopropiletilamina. Una base preferible es trietilamina o diisopropiletilamina.

El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano y un solvente mixto de estos. Un solvente preferible es metanol.

30 La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de -78 °C a 100 °C, con preferencia de 0 °C a 20 °C.

El Compuesto [A2-4] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se pueden preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

35 (EtapA A2-3)

El Compuesto [A2-6] o una sal del mismo se pueden preparar en la reacción del Compuesto [A2-5] o una sal del mismo en presencia de un catalizador ácido en un solvente.

El catalizador ácido usado en la presente incluye, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, y trifluorometansulfonato de trietilsililo. Un catalizador ácido preferible es ácido trifluoroacético.

El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano y un solvente mixto de estos. Un solvente preferible es tolueno.

La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de -78 °C a 50 °C, con preferencia de 0 °C a 20 °C.

10 (Etapa A2-4)

El Compuesto [A2-7] o una sal del mismo se pueden preparar en la reacción del Compuesto [A2-6] o una sal del mismo en presencia de una base en un solvente.

La base usada en la presente incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Una base preferible es hidróxido de sodio.

15 El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloroformo y un solvente mixto de estos. Un solvente preferible es tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de 0 °C a 150 °C, con preferencia de 50 °C a 100 °C.

(Etapa A2-5)

20 El Compuesto [I-C] o una sal del mismo se pueden preparar en la reacción del Compuesto [A2-7] o una sal del mismo con el Compuesto [A2-8] o una sal del mismo en un solvente. También se puede añadir una base, si es necesario.

25 El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, N-metilpirrolidinona, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, y un solvente mixto de estos. Un solvente preferible es N-metilpirrolidinona.

La base usada en la presente incluye, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, y diazabicycloundeceno. Una base preferible es diisopropiletilamina.

La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de 0 °C a 200 °C, con preferencia de 80 °C a 180 °C.

30 El Compuesto [A2-8] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se puede preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

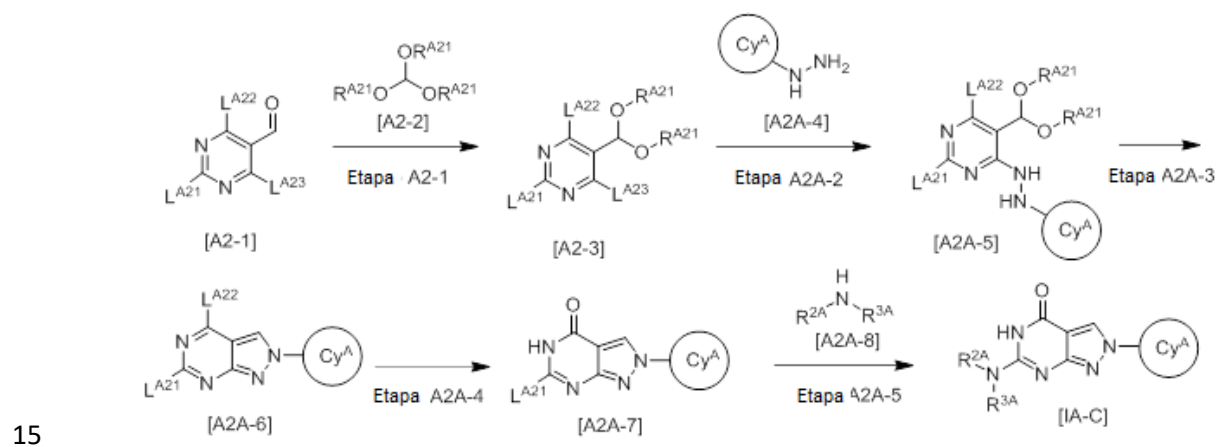
35 En lugar del compuesto [A2-4] o una sal del mismo, se puede utilizar en este método de preparación un compuesto o una sal del mismo que tiene un grupo funcional o un grupo sustituyente protegido que se puede convertir en varios grupos sustituyentes en el anillo Cy mediante una reacción conocida para dar un compuesto correspondiente al compuesto [I-C] o una sal del mismo.

En ese caso, el grupo funcional o el grupo sustituyente protegido se convierte en los diversos grupos sustituyentes para dar el compuesto [I-C] o una sal del mismo. Por ejemplo, este método de preparación se puede llevar a cabo usando un compuesto de hidracina sustituido con un grupo fenilo que tiene LA51 como se menciona a continuación o una sal en lugar del compuesto [A2-4] o una sal del mismo para dar un compuesto correspondiente al compuesto [I-C], es decir, el compuesto [I-E] o una sal del mismo, seguido de una conversión de LA51 en el anillo CyA51 por el método de preparación A5 para dar el compuesto [I-F] o una sal del mismo.

[O 1 O 3]

Método de preparación A2A: Un método para preparar el Compuesto [IA-C] o una sal del mismo

El Compuesto [IA-C] o una sal del mismo se pueden preparar de una manera similar al Método de preparación A2 mediante el uso del Compuesto [A2A-4] o una sal del mismo en lugar del Compuesto [A2-4] o una sal del mismo y usando el Compuesto [A2A-8] o una sal del mismo en lugar del Compuesto [A2-8] o una sal del mismo.



(en el esquema, cada símbolo es como se definió anteriormente)

Compuesto [A2A-4] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se puede preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

Compuesto [A2A-8] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se puede preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

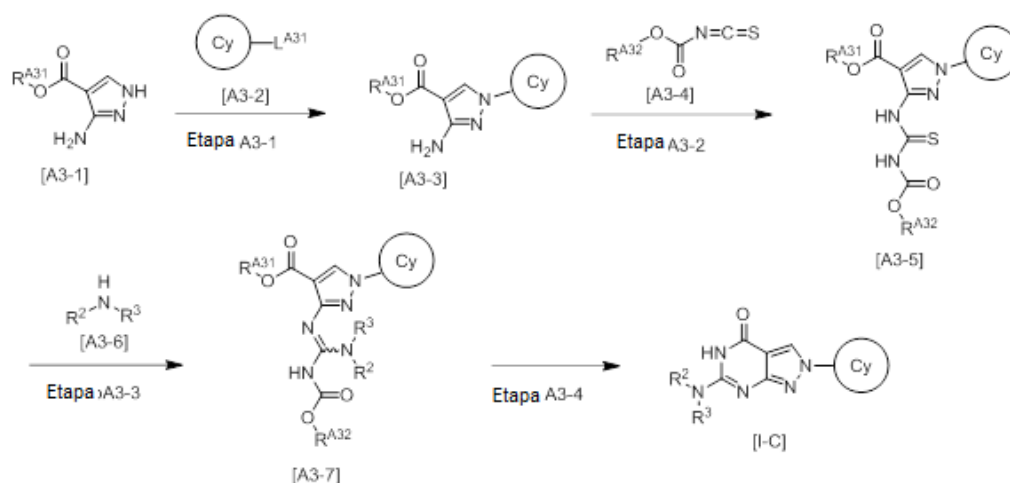
En lugar del Compuesto [A2A-4] o una sal del mismo, un compuesto o una sal del mismo que tiene un grupo funcional o un grupo sustituyente protegido que se puede convertir en varios grupos sustituyentes en el Anillo CyA mediante una reacción conocida se puede utilizar en este método de preparación para dar un compuesto correspondiente al compuesto [I-C] o una sal del mismo. En ese caso, el grupo funcional o el grupo sustituyente protegido se convierte en los diversos grupos sustituyentes para dar el compuesto [I-C] o una sal del mismo. Por ejemplo, este método de preparación se puede llevar a cabo usando un compuesto de hidracina sustituido con un grupo fenilo

que tiene LA51 como se menciona a continuación o una sal en lugar del Compuesto [A2-4] o una sal del mismo para dar un compuesto correspondiente al Compuesto [I-C], es decir, el compuesto [I-E] o una sal del mismo, seguido de una conversión de LA51 en anillo CyA51 por el método de preparación A5 para dar el compuesto [I-F] o una sal del mismo.

5 [O 1 0 4]

Método de preparación A3: Método de preparación del Compuesto [I-C] o una sal del mismo

El Compuesto [I-C] o una sal del mismo se pueden preparar mediante, por ejemplo, el Método de preparación A3 de la siguiente manera.



10

En el esquema, Cy, R₂, y R₃ son como se definió anteriormente, R^{A31} y R^{A32} son cada uno de modo independiente, alquilo C1-4, L^{A31} es un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, y trifluorometansulfoniloxi). (Etapa A3-1)

15

El Compuesto [A3-3] o una sal del mismo se puede preparar en la reacción del Compuesto [A3-1] o una sal del mismo con el Compuesto [A3-2] o una sal del mismo en presencia de un catalizador y una base en un solvente.

El catalizador usado en la presente incluye, por ejemplo, yoduro de cobre(I) y bromuro de cobre(I). Un catalizador preferible es yoduro de cobre(I).

20

La base usada en la presente incluye, por ejemplo, carbonato de cesio y carbonato de potasio. Una base preferible es carbonato de cesio.

El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, y un solvente mixto de estos. Un solvente preferible es dimetilsulfóxido.

25

La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de 10 °C a 200 °C, con preferencia de 120 °C a 180 °C.

El Compuesto [A3-1] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se pueden preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

5 El Compuesto [A3-2] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se pueden preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

(EtapA A3-2)

10 El Compuesto [A3-5] o una sal del mismo se pueden preparar en la reacción del Compuesto [A3-3] o una sal del mismo con el Compuesto [A3-4] o una sal del mismo en un solvente.

El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo y un solvente mixto de estos. Un solvente preferible es acetonitrilo.

La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de 0 °C a 80 °C, con preferencia de 0 °C a 40 °C.

15 El compuesto [A3-4] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se puede preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

(EtapA A3-3)

El Compuesto [A3-7] o una sal del mismo se pueden preparar en la reacción del Compuesto [A3-5] o una sal del mismo con el Compuesto [A3-6] o una sal del mismo en presencia de un agente de condensación y una base en un solvente.

20 La base usada en la presente incluye, por ejemplo, trietilamina, diazabicycloundeceno, y diisopropiletilamina. Una base preferible es trietilamina.

El agente de condensación usado en la presente incluye, por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y N,N'-diclohexilcarbodiimida. Un agente de condensación preferible es clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

25 El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, y un solvente mixto de estos. Un solvente preferible es cloroformo.

La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de 0 °C a 100 °C, con preferencia de 10 °C a 50 °C.

30 El Compuesto [A3-6] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se pueden preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

(EtapA A3-4)

El Compuesto [I-C] o una sal del mismo se pueden preparar en la reacción del Compuesto [A3-7] o una sal del mismo en presencia de un catalizador ácido en un solvente.

El catalizador ácido usado en la presente incluye, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, y ácido sulfúrico. Un catalizador ácido preferible es ácido trifluoroacético.

El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, agua, tetrahidrofurano, y un solvente mixto de estos. Un solvente preferible es agua.

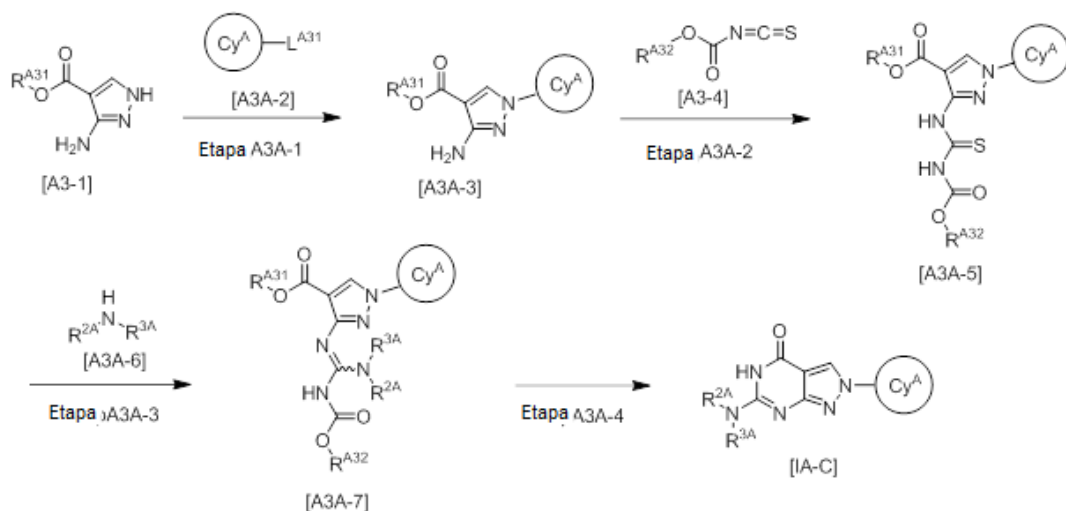
5 La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de 0 °C a 150 °C, con preferencia de 80 °C a 120 °C.

En lugar del Compuesto [A3-2] o una sal del mismo, un compuesto o una sal del mismo que tiene un grupo funcional o un grupo sustituyente protegido que se puede convertir en varios grupos sustituyentes en el Anillo Cy mediante una reacción conocida se puede usar en este método de preparación para dar un compuesto correspondiente al Compuesto [I-C] o una sal del mismo. En ese caso, el grupo funcional o el grupo sustituyente protegido se convierte en los diversos grupos sustituyentes para dar el Compuesto [I-C] o una sal del mismo. Por ejemplo, este método de preparación se puede realizar mediante el uso de un compuesto que tiene LA31 y LA51 como se menciona a continuación en un anillo de benceno o una sal en lugar del Compuesto [A3-2] o una sal del mismo para dar un compuesto correspondiente al Compuesto [I-C], es decir el Compuesto [I-E] o una sal del mismo, seguido por una conversión de LA51 al Anillo CyA51 mediante el Método de preparación A5 para dar el Compuesto [I-F] o una sal del mismo.

[O 1 O 5]

Método de preparación A3A: Un método para preparar el Compuesto [IA-C] o una sal del mismo

El Compuesto [IA-C] o una sal del mismo se pueden preparar de una manera similar al Método de preparación A3 mediante el uso del Compuesto [A3A-2] o una sal del mismo en lugar del Compuesto [A3-2] o una sal del mismo y usando el Compuesto [A3A-6] o una sal del mismo en lugar del Compuesto [A3-6] o una sal del mismo.



(en el esquema, cada símbolo es como se definió anteriormente)

El compuesto [A3A-2] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se puede preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

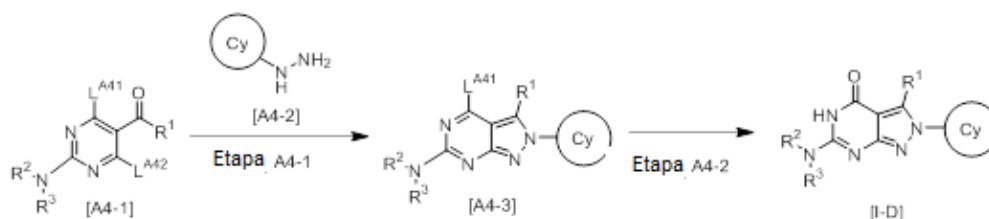
El compuesto [A3A-6] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se puede preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

En lugar del Compuesto [A3A-2] o una sal del mismo, un compuesto o una sal del mismo que tiene un grupo funcional o un grupo sustituyente protegido que se puede convertir en varios grupos sustituyentes en el Anillo Cy^A mediante una reacción conocida se puede usar en este método de preparación para dar un compuesto correspondiente al Compuesto [IA-C] o una sal del mismo. En ese caso, el grupo funcional o el grupo sustituyente protegido se convierte en los diversos grupos sustituyentes para dar el Compuesto [IA-C] o una sal del mismo. Por ejemplo, este método de preparación se puede realizar mediante el uso de un compuesto que tiene LA^{A31} y LA^{A51} como se menciona a continuación en un anillo de benceno o una sal en lugar del Compuesto [A3A-2] o una sal del mismo para dar un compuesto correspondiente al Compuesto [IA-C], es decir, el Compuesto [IA-E] o una sal del mismo, seguido por una conversión de LA^{A51} al Anillo Cy^{A51} mediante el Método de preparación A5A para dar el Compuesto [IA-F] o una sal del mismo.

[0 1 0 6]

Método de preparación A4: Método de preparación del Compuesto [I-D] o una sal del mismo

El Compuesto [I-D] o una sal del mismo se pueden preparar mediante, por ejemplo, el Método de preparación A4 de la siguiente manera.



En el esquema, Cy, R¹, R², y R³ son como se definió anteriormente,

LA41 y LA42 son cada uno de modo independiente, un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, metansulfonilo, y p-toluensulfonilo).

5 (Etapa A4-1)

El Compuesto [A4-3] o una sal del mismo se pueden preparar en la reacción del Compuesto [A4-1] o una sal del mismo con el Compuesto [A4-2] o una sal del mismo en presencia de una base en un solvente.

La base usada en la presente incluye, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, y
 10 diazabicycloundeceno. Una base preferible es trietilamina.

El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, tolueno, y un solvente mixto de estos. Un solvente preferible es etanol.

La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de -78 °C a 150 °C, con preferencia de 0 °C a 120 °C.

15 El Compuesto [A4-1] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se pueden preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

El Compuesto [A4-2] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se pueden preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos
 20 conocidos.

(Etapa A4-2)

El Compuesto [I-D] o una sal del mismo se pueden preparar en la reacción del Compuesto [A4-3] o una sal del mismo en presencia de una base en un solvente.

La base usada en la presente incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio e hidróxido de
 25 potasio. Una base preferible es hidróxido de sodio.

El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, agua, dioxano, 1,2-dimetoxietano, y un solvente mixto de estos. Un solvente preferible es un solvente mixto de dioxano y agua.

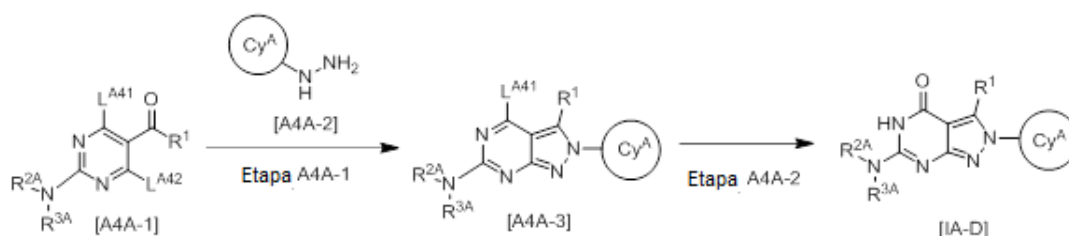
La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de 0 °C a 150 °C, con
 30 preferencia de 80 °C a 120 °C.

En lugar del Compuesto [A4-2] o una sal del mismo, un compuesto o una sal del mismo que tiene un grupo funcional o un grupo sustituyente protegido que se puede convertir en varios grupos sustituyentes en el Anillo Cy mediante una reacción conocida se puede usar en este método de preparación para dar un compuesto correspondiente al Compuesto [I-D] o una sal del mismo. En ese caso, el grupo funcional o el grupo sustituyente protegido se convierte en los diversos grupos sustituyentes para dar el Compuesto [I-D] o una sal del mismo. Por ejemplo, este método de preparación se puede realizar mediante el uso de un compuesto de hidracina sustituido con un grupo fenilo que tiene LA51 como se menciona a continuación o una sal en lugar del Compuesto [A4-2] o una sal del mismo para dar un compuesto correspondiente al Compuesto [I-D], es decir, el Compuesto [I-E] o una sal del mismo, seguido por una conversión de LA51 al Anillo CyA51 mediante el Método de preparación A5 para dar el Compuesto [I-F] o una sal del mismo.

[O 1 0 7]

Método de preparación A4A: Un método para preparar el Compuesto [IA-D] o una sal del mismo

El Compuesto [IA-D] o una sal del mismo se pueden preparar de una manera similar al Método de preparación A4 mediante el uso del Compuesto [A4A-1] o una sal del mismo en lugar del Compuesto [A4-1] o una sal del mismo y usando el Compuesto [A4A-2] o una sal del mismo en lugar del Compuesto [A4-2] o una sal del mismo.



(en el esquema, cada símbolo es como se definió anteriormente)

El compuesto [A4A-1] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se puede preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

El compuesto [A4A-2] o una sal del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se puede preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

En lugar del Compuesto [A4A-2] o una sal del mismo, un compuesto o una sal del mismo que tiene un grupo funcional o un grupo sustituyente protegido que se puede convertir en varios grupos sustituyentes en el Anillo CyA mediante una reacción conocida se puede usar en este método de preparación para dar un compuesto correspondiente al Compuesto [IA-D] o una sal del

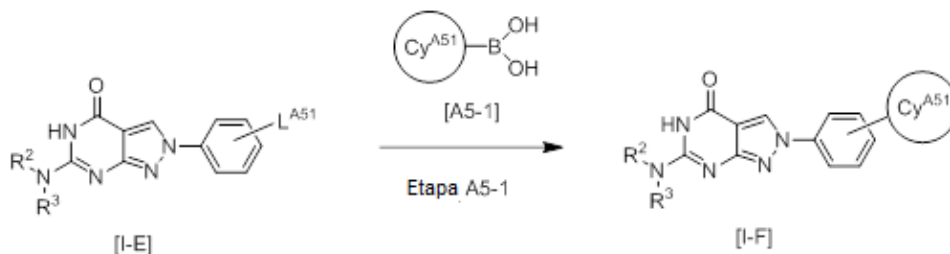
mismo. En ese caso, el grupo funcional o el grupo sustituyente protegido se convierte en los diversos grupos sustituyentes para dar el Compuesto [IA-D] o una sal del mismo. Por ejemplo, este método de preparación se puede realizar mediante el uso de un compuesto de hidrazina sustituido con un grupo fenilo que tiene LA51 como se menciona a continuación o una sal en lugar del Compuesto [A4A-2] o una sal del mismo para dar un compuesto correspondiente al Compuesto [IA-D], es decir, el Compuesto [IA-E] o una sal del mismo, seguido por una conversión del LA51 al Anillo CyA51 mediante el Método de preparación A5A para dar el Compuesto [IA-F] o una sal del mismo.

[O 1 O 8]

Método de preparación A5: Método de preparación del Compuesto [I-F] o una sal

del mismo

El Compuesto [I-F] o una sal del mismo se pueden preparar mediante, por ejemplo, el Método de preparación A5 de la siguiente manera.



En el esquema, R2 y R3 son como se definió anteriormente,

CyA51 es cicloalquilo de C3-6, en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con haloalquilo de C1-4,

LA51 es un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, metansulfonilo, y trifluorometansulfonilo), en el que el grupo saliente está unido en la posición orto o para del anillo de benceno.

(EtapA A5-1)

El Compuesto [I-F] o una sal del mismo se pueden preparar en la reacción del Compuesto [I-E] o una sal del mismo con el Compuesto [A5-1] o un derivado del mismo (por ejemplo, pinacol éster del ácido ciclopropilborónico y ciclopropiltrifluoroborato de potasio) en presencia de un catalizador y una base en un solvente.

El catalizador usado en la presente incluye, por ejemplo, aducto de dicloruro de [1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano, tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0), y [1,1'-bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno]paladio(II)dicloruro. Un catalizador preferible es [1,1'-bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno]paladio(II)dicloruro.

La base usada en la presente incluye, por ejemplo, fosfato de tripotasio, carbonato de cesio, y carbonato de potasio. Una base preferible es fosfato de tripotasio.

El solvente usado en la presente incluye, por ejemplo, agua, tolueno, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, y un solvente mixto de estos. Un solvente preferible es un solvente mixto de tolueno y agua.

La temperatura de reacción en la presente varía, por ejemplo, de 10 °C a 200 °C, con preferencia de 50 °C a 150 °C.

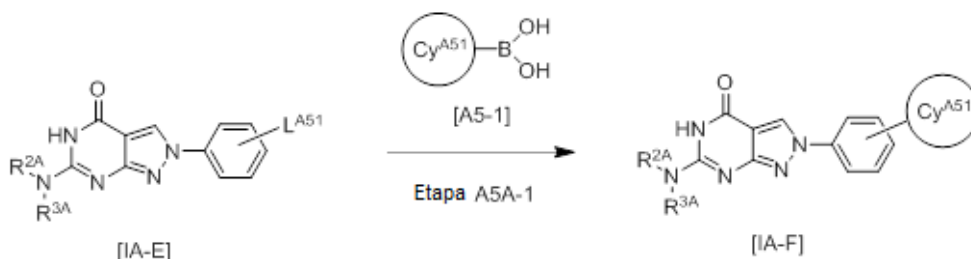
El Compuesto [I-E] o una sal del mismo se pueden preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos. El Compuesto [I-E] o una sal del mismo se pueden preparar mediante, por ejemplo, los Métodos de preparación descritos anteriormente.

El Compuesto [A5-1] o un derivado del mismo pueden estar disponibles en el comercio, y también se puede preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos.

[O 1 0 9]

Método de preparación A5A: Un método para preparar el Compuesto [IA-F] o una sal del mismo

El Compuesto [IA-F] o una sal del mismo se pueden preparar de una manera similar al Método de preparación A5 mediante el uso del Compuesto [IA-E] o una sal del mismo en lugar del Compuesto [I-E] o una sal del mismo.



(en el esquema, cada símbolo es como se definió anteriormente)

El Compuesto [IA-E] o una sal del mismo se pueden preparar a partir de un producto comercializado de acuerdo con métodos conocidos. El Compuesto [IA-E] o una sal del mismo se pueden preparar mediante, por ejemplo, Métodos de preparación descritos anteriormente.

EJEMPLOS

[O 1 1 0]

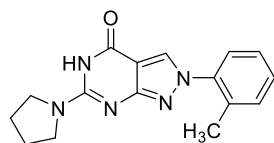
Los métodos de preparación de un compuesto de Fórmula [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de Fórmula [IA], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describen específicamente en los siguientes Ejemplos de preparación. Sin embargo, los métodos de preparación de un compuesto de Fórmula [I], o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de Fórmula [IA], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no se consideran limitados al mismo.

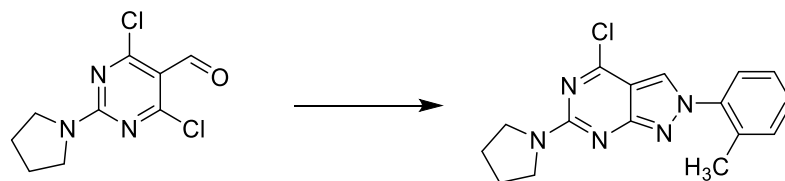
El RMN se determinó en 400 MHz.

[0 1 1 1]

- 5 [Ejemplo de preparación 1]: Síntesis de 6-(pirrolidin-1-il)-2-(o-tolil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 3)



Etapas 1-1: 4-Cloro-6-(pirrolidin-1-il)-2-(o-tolil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

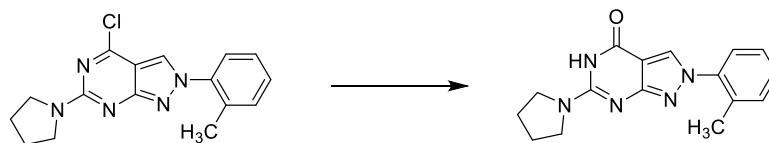


- 10 A una mezcla de o-tolilhidrazina (120 mg), trietilamina (0.23 ml) y etanol (4.0 ml) se añadió 4,6-dicloro-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carbaldehído (200 mg) bajo atmósfera de argón a -78 °C, y la mezcla se agitó durante la noche con la temperatura aumentando espontáneamente a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno
- 15 carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (97 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.96 (1H, s), 7.41-7.28 (4H, m), 3.70-3.69 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.01-1.97 (4H, m).

20

Etapas 1-2: 6-(Pirrolidin-1-il)-2-(o-tolil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



- A una mezcla de 4-cloro-6-(pirrolidin-1-il)-2-(o-tolil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (97 mg) y 1,2-dimetoxietano (1.5 ml) se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1.5 ml), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. La mezcla resultante se extrajo con una solución mixta del acetato de etilo/tetrahidrofurano, y la capa orgánica resultante se lavó con
- 25

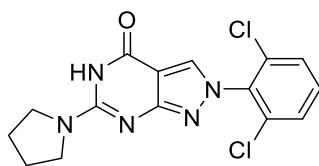
salmuera saturada, luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. Una mezcla del residuo en acetato de etilo/hexano se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y luego el sólido resultante se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (55 mg).

1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.53 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 7.41-7.32 (4H, m), 3.47-3.46 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m).

LC-MS (MH⁺): 296.

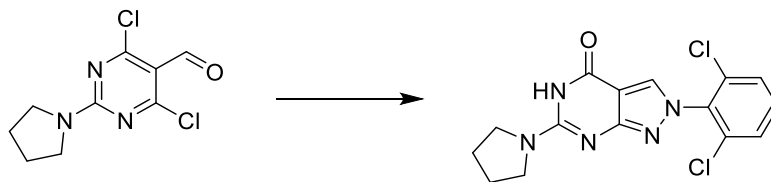
[O 1 1 2]

[Ejemplo de preparación 2]: Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-6-(pirrolidin-1-il)-2,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 30)



10

Etapa 2-1: 2-(2,6-Diclorofenil)-6-(pirrolidin-1-il)-2,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



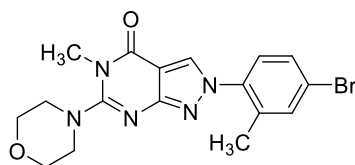
A una mezcla de (clorhidrato de 2,6-diclorofenil)hidrazina (76 mg), trietilamina (0.14 ml), y etanol (1.6 ml) se añadió 4,6-dicloro-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carbaldehído (80 mg) bajo atmósfera de argón a 0 °C, y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 horas, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. Una mezcla del residuo en ácido acético (2.0 ml) se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 horas, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo). El producto resultante se mezcló con una solución mixta del acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (26 mg) como un sólido.

1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.60 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 7.71 (2H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.9, 7.3 Hz), 3.48-3.46 (4H, m), 1.90-1.87 (4H, m).

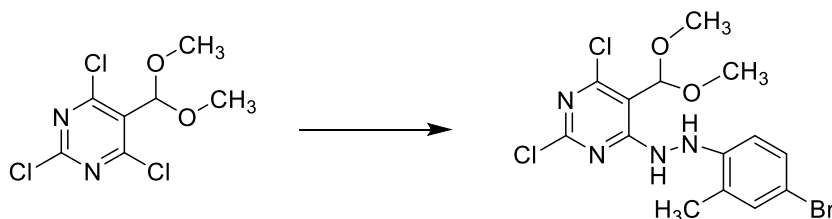
LC-MS (MH⁺): 350.

[O 1 1 3]

[Ejemplo de preparación 3]: Síntesis de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-5-metil-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 88)



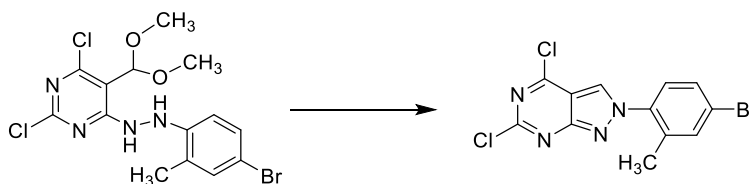
Etapa 3-1: 4-(2-(4-Bromo-2-metilfenil)hidrazinil)-2,6-dicloro-5-(dimetoximetil)pirimidina



5 A una mezcla de (clorhidrato de 4-bromo-2-metilfenil)hidrazina (1.4 g), trietilamina (2.4 ml), y metanol (30 ml) se añadió 2,4,6-tricloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (1.5 g) que se sintetizó de manera similar a la Etapa 5-1 del Ejemplo de preparación 5, bajo atmósfera de argón a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y luego el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (2.4 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.31 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.24-7.23 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.15 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.64 (1H, d, J = 0.7 Hz), 3.52 (6H, s), 2.29 (3H, s).

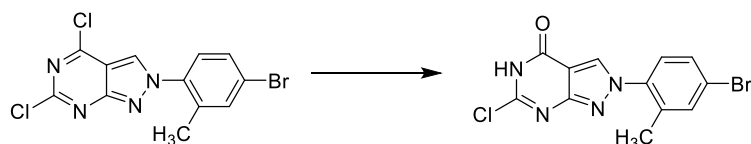
15 Etapa 3-2: 2-(4-Bromo-2-metilfenil)-4,6-dicloro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



A una mezcla de 4-(2-(4-bromo-2-metilfenil)hidrazinil)-2,6-dicloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (2.4 g) y tetrahidrofurano (50 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y luego el sólido resultante se lavó con una solución mixta del hexano/acetato de etilo (v/v = 1/1) para proporcionar el compuesto del título (1.4 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 9.39 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 2.22 (3H, s).

Etapa 3-3: 2-(4-Bromo-2-metilfenil)-6-cloro-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridin-4-ona

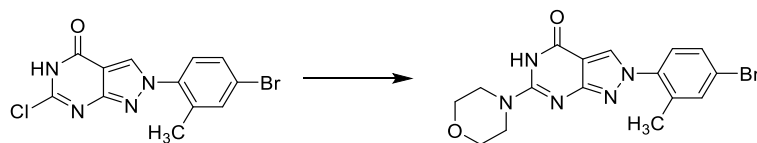


A una mezcla de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-4,6-dicloro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1.0 g) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (5.6 ml), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, y al mismo se añadió agua, y luego el sólido resultante se recolectó por filtración. El sólido resultante se purificó en suspensión con etanol para proporcionar el compuesto del título (920 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12.86 (1H, br s), 8.91 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 2.20 (3H, s).

LC-MS (MH⁺): 341.

Etapa 3-4: 2-(4-Bromo-2-metilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

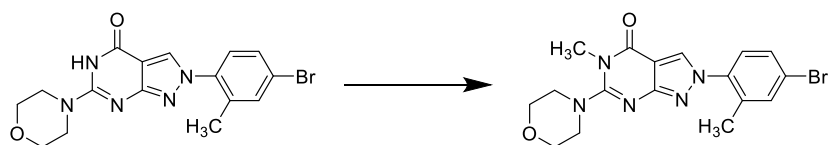


A una mezcla de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-6-cloro-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridin-4-ona (50 mg) y tetrahidrofurano (1.0 ml) se añadió morfolina (64 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con hexano/acetato de etilo (v/v = 1/1) para proporcionar el compuesto del título (56 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10.17 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44-7.42 (1H, m), 7.27 (1H, s), 3.81-3.80 (4H, m), 3.69-3.68 (4H, m), 2.29 (3H, s).

LC-MS (MH⁺): 390.

Etapa 3-5: 2-(4-Bromo-2-metilfenil)-5-metil-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



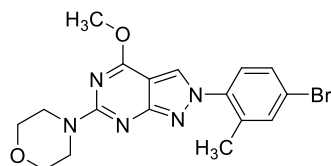
A una mezcla de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (28 mg) y N,N-dimetilformamida (0.56 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 4.3 mg) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se añadió yoduro de metilo (0.013 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron ácido acético y agua, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (6 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.15 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.90-3.85 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.32-3.26 (4H, m), 2.30 (3H, s).

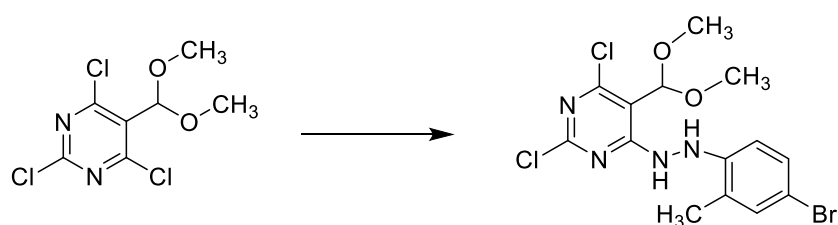
LC-MS (MH⁺): 404.

[O 1 1 4]

[Ejemplo de preparación 4]: Síntesis de 4-(2-(4-bromo-2-metilfenil)-4-metoxi-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)morfolina (Ejemplo 89)



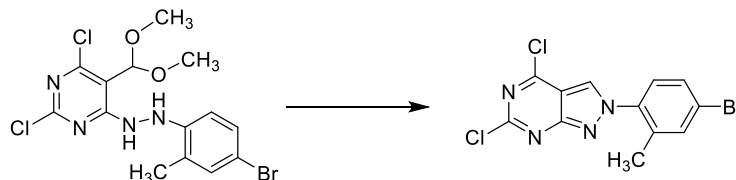
Etapa 4-1:
(dimetoximetil)pirimidina



A una mezcla de (clorhidrato de 4-bromo-2-metilfenil)hidrazina (1.4 g) y trietilamina (2.4 ml) en metanol (30 ml) se añadió 2,4,6-tricloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (1.5 g) que se sintetizó de manera similar a la de la Etapa 5-1 del Ejemplo de preparación 5 bajo atmósfera de argón a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y luego el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (2.4 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.31 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.24-7.23 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.15 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.64 (1H, d, J = 0.7 Hz), 3.52 (6H, s), 2.29 (3H, s).

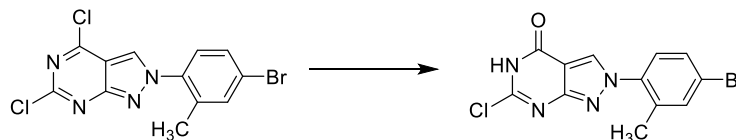
5 Etapa 4-2: 2-(4-Bromo-2-metilfenil)-4,6-dicloro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



A una mezcla de 4-(2-(4-bromo-2-metilfenil)hidrazinil)-2,6-dicloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (2.4 g) y tetrahidrofurano (50 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y luego el sólido resultante se lavó con una solución mixta del hexano/acetato de etilo (v/v = 1/1) para proporcionar el compuesto del título (1.4 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 9.39 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 2.22 (3H, s).

15 Etapa 4-3: 2-(4-Bromo-2-metilfenil)-6-cloro-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridin-4-ona

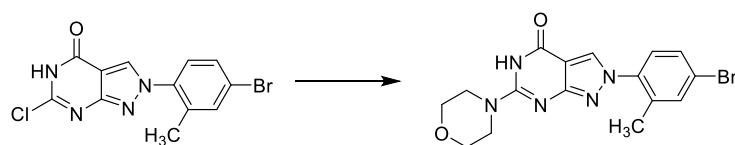


A una mezcla de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-4,6-dicloro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1.0 g) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (5.6 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, y a la misma se añadió agua, y luego el sólido resultante se recolectó por filtración. El sólido resultante se purificó en suspensión con etanol para proporcionar el compuesto del título (920 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12.86 (1H, br s), 8.91 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 2.20 (3H, s).

25 LC-MS (MH⁺): 341.

Etapa 4-4: 2-(4-Bromo-2-metilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

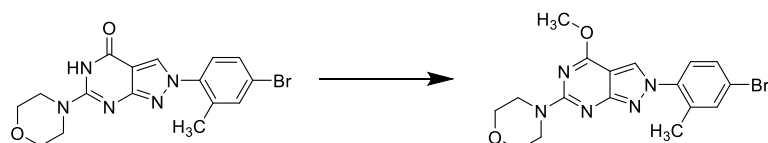


A una mezcla de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-6-cloro-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridin-4-ona (50 mg) y tetrahidrofurano (1.0 ml) se añadió morfolina (64 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con hexano/acetato de etilo (v/v = 1/1) para proporcionar el compuesto del título (56 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10.17 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44-7.42 (1H, m), 7.27 (1H, s), 3.81-3.80 (4H, m), 3.69-3.68 (4H, m), 2.29 (3H, s).

LC-MS (MH⁺): 390.

Etapas 4-5: 4-(2-(4-Bromo-2-metilfenil)-4-metoxi-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)morfolina



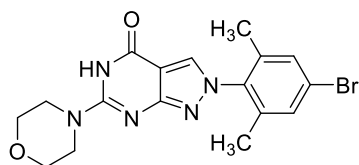
A una mezcla de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (28 mg) y N,N-dimetilformamida (0.56 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 4.3 mg) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se añadió yoduro de metilo (0.013 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron ácido acético y agua, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (13 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.89 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.08 (3H, s), 3.96-3.91 (4H, m), 3.81-3.76 (4H, m), 2.30 (3H, s).

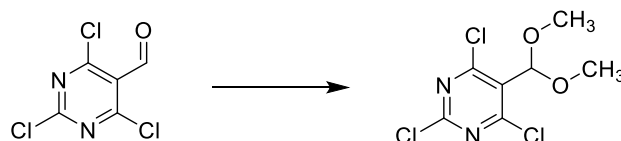
LC-MS (MH⁺): 404.

[O 1 1 5]

[Ejemplo de preparación 5]: Síntesis de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 94)



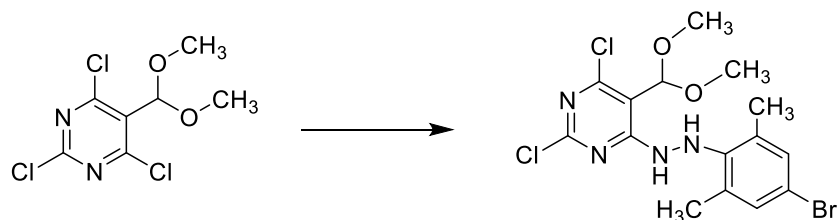
Etapa 5-1: 2,4,6-Tricloro-5-(dimetoximetil)pirimidina



- 5 A una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina-5-carbaldehído (100 g) y tolueno (600 ml) se añadieron ortoformiato de trimetilo (300 ml) y ácido sulfúrico (0.63 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción se añadió gel de sílice básico (FUJI SILYSIA, 200 g), y la mezcla se agitó durante 1 hora, y luego el gel de sílice añadido se extrajo por filtración. El gel de sílice se lavó con acetato de etilo (1.5 L), el solvente
- 10 se extrajo bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (108 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5.68 (1H, s), 3.49 (6H, s).

Etapa 5-2: 4-(2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazinil)-2,6-dicloro-5-(dimetoximetil)pirimidina

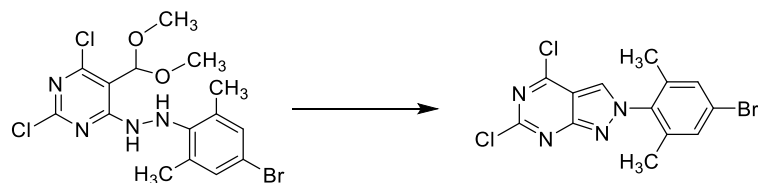


- 15 A una mezcla de (clorhidrato de 4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazina (60 g) y metanol (420 ml) se añadió 2,4,6-tricloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (61 g) bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego la mezcla de reacción se añadió a 2 °C o menos en un baño de hielo. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (100 ml) durante 25 minutos a la temperatura mantenida a 9 °C o menos, y la
- 20 mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó secuencialmente con metanol (150 ml) y hexano (100 ml) para proporcionar el compuesto del título (93.3 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.28 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.10 (2H, s), 6.14 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.56 (1H, s), 3.45 (6H, s), 2.43 (6H, s).

- 25 LC-MS (MH⁺): 436.

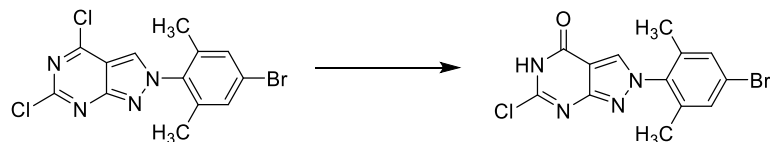
Etapa 5-3: 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-4,6-dicloro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



A una mezcla de 4-(2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazinil)-2,6-dicloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (93.3 g) y tolueno (750 ml) se añadió gota a gota lentamente ácido trifluoroacético (33 ml) a la temperatura mantenida a 24 °C o menos durante 40 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional, y luego se añadió gota a gota lentamente a una mezcla helada de fosfato de tripotasio (91 g) en agua /tetrahidrofurano (300 ml/500 ml) a la temperatura mantenida a 10 °C o menos durante 20 minutos. La capa orgánica se separó, y luego a la capa acuosa se añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título (80.9 g).

LC-MS (MH⁺): 372.

Etapa 5-4: 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-6-cloro-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



A una mezcla del producto bruto de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-4,6-dicloro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (80.9 g) y tetrahidrofurano (640 ml) se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (160 ml) a temperatura ambiente, y luego la mezcla se agitó a 66 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió a 2 °C o menos en un baño de hielo, y luego se añadió al mismo gota a gota lentamente ácido clorhídrico 2 M (220 ml) a la temperatura mantenida a 12 °C o menos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y luego la capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada. Las capas acuosas resultantes se combinaron, y la capa acuosa combinada se lavó con acetato de etilo, la capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada. Todas las capas acuosas obtenidas hasta aquí se combinaron, y la capa acuosa combinada se extrajo con una solución mixta del acetato de etilo/tetrahidrofurano (v/v = 3/1) nuevamente, y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada. Todas las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida.

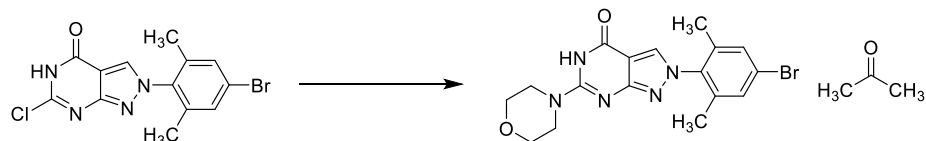
Al producto bruto resultante se añadió diisopropil éter (650 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y el sólido se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (68.6 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12.88 (1H, br s), 8.81 (1H, s), 7.53 (2H, s), 1.95 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 354.

5

Etapa 5-5: solvato de 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y acetona



A una mezcla de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-cloro-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (66.6 g) y 1-metilpirrolidin-2-ona (270 ml) se añadió morfolina (49 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 105 °C durante 1 hora, y luego se enfrió a 55 °C en un baño de agua. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota lentamente agua (1000 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se recolectó por filtración, y se lavó secuencialmente con agua y hexano para proporcionar un producto bruto del 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (65.5 g).

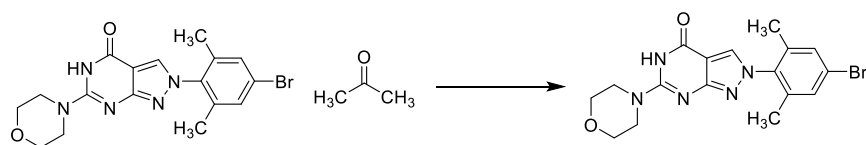
Al producto bruto de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (65.5 g) se añadió 1-metilpirrolidin-2-ona (160 ml), y la mezcla se agitó a 5 °C durante 40 minutos, y luego la solución resultante se filtró por pulido en caliente. A la solución resultante con agitación a 65 °C se añadió acetona (1000 ml) durante 40 minutos, y luego al mismo se añadió gota a gota lentamente agua (390 ml) durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó durante la noche mientras se deja enfriar. El sólido resultante se recolectó por filtración, y se lavó con una solución mixta de acetona/ agua (v/v = 1/2, 100 ml).

Una mezcla del sólido resultante en etanol/acetona (v/v = 1/2, 840 ml) se agitó a 63 °C durante 2 horas, y luego se agitó durante la noche mientras se deja enfriar. El sólido se recolectó por filtración, y se lavó con una solución mixta del etanol/acetona (v/v = 1/1, 50 ml) para proporcionar una mezcla del compuesto del título y 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (56.5 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 10.95 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.65-3.64 (4H, m), 3.53-3.52 (4H, m), 2.07 (6H, s), 1.96 (6H, s).

30

Etapa 5-6: 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



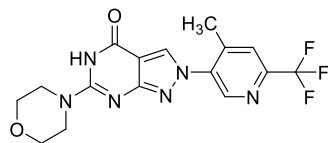
La mezcla (56.5 g) de solvato de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y acetona y 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona se molió mediante molino de bolas (un método húmedo de acetona), y luego se secó al vacío con calentamiento (90 °C) para cambiar al no-solvato a través de una transición de desolvatación para proporcionar un cristal del compuesto del título (49.1 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 10.95 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.65-3.64 (4H, m), 3.53-3.52 (4H, m), 1.96 (6H, s).

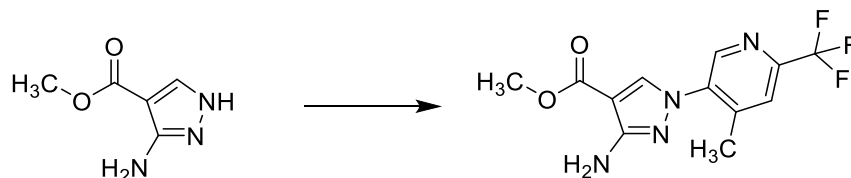
LC-MS (MH⁺):404.

[O 1 1 6]

[Ejemplo de preparación 6]: Síntesis de 2-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 98)



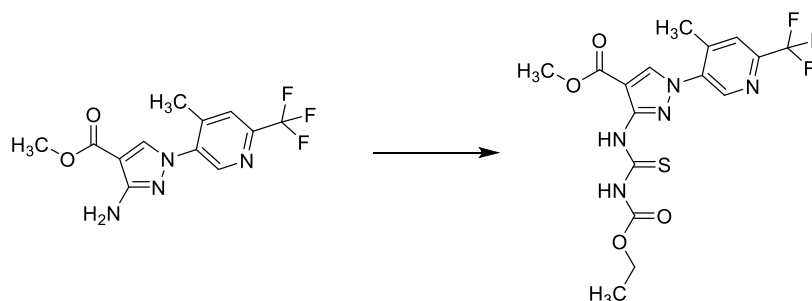
Etap 6-1: 3-amino-1-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



A una mezcla de 3-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (300 mg) y dimetilsulfóxido (2.0 ml) se añadieron 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina (510 mg), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.13 ml), yoduro de cobre(I) (81 mg), y carbonato de cesio (690 mg), y la mezcla se agitó a 140 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego al mismo se añadió yoduro de metilo (0.27 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (89 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.62 (1H, s), 4.85 (2H, br s), 3.85 (3H, s), 2.49 (3H, s).

Etapa 6-2: 3-(3-(etoxicarbonil)tioureido)-1-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

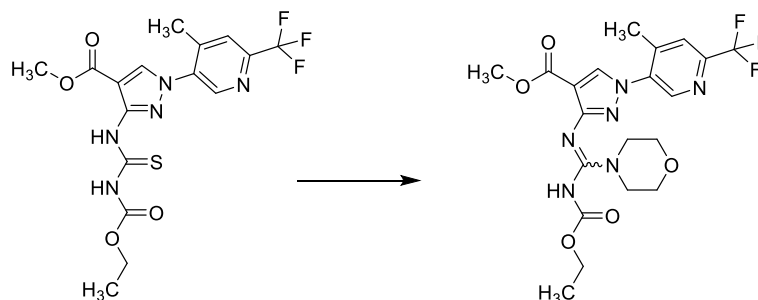


A una mezcla de 3-amino-1-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (89 mg) y acetonitrilo (1.0 ml) se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (0.042 ml) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título (128 mg).

LC-MS (MH⁺): 432.

10

Etapa 6-3: 3-(((etoxicarbonil)amino)(morfolino)metilen)amino)-1-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

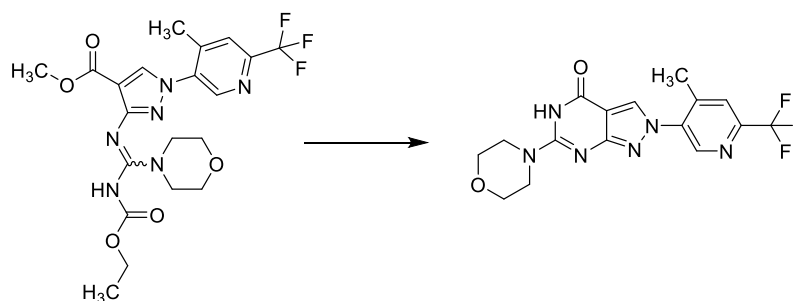


A una mezcla del producto bruto de 3-(3-(etoxicarbonil)tioureido)-1-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (64 mg) y cloroformo (2.0 ml) se añadieron morfolina (0.021 ml), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (54 mg), y trietilamina (0.052 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (60 mg).

20

LC-MS (MH⁺): 485.

Etapa 6-4: 2-(4-Metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



A 3-((((etoxicarbonil)amino)(morfolino)metilen)amino)-1-(4-metil-6-

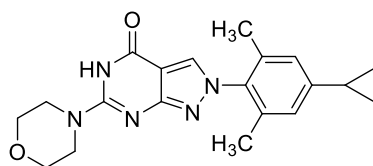
(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (60 mg) se añadieron agua (0.5 ml) y ácido trifluoroacético (2.0 ml), y la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y luego se añadieron al mismo tetrahidrofurano (2.0 ml) y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (6.0 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo), y luego el sólido resultante se lavó con una solución mixta del acetato de etilo/diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (27 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 11.02 (1H, br s), 8.84 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.08 (1H, s), 3.66-3.65 (4H, m), 3.56-3.55 (4H, m), 2.46 (3H, s).

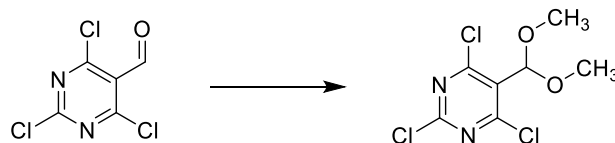
LC-MS (MH⁺): 381.

[O 1 1 7]

[Ejemplo de preparación 7]: Síntesis de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 124)



Etapa 7-1: 2,4,6-Tricloro-5-(dimetoximetil)pirimidina



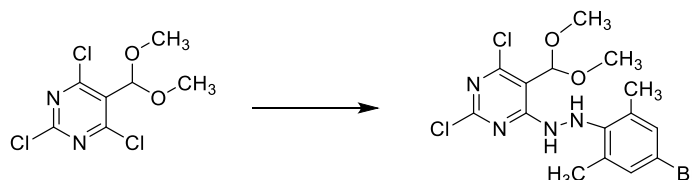
20

A una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina-5-carbaldehído (76 g) y tolueno (450 ml) se añadieron ortoformiato de trimetilo (230 ml) y ácido sulfúrico (0.48 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción se añadió gel de sílice básico (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD., 150 g), y la mezcla se agitó durante 1 hora,

y luego el gel de sílice añadido se extrajo por filtración. El gel de sílice se lavó con acetato de etilo (1.2 L), el solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (82 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 5.68 (1H, s), 3.49 (6H, s).

5 Etapa 7-2: 4-(2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazinil)-2,6-dicloro-5-(dimetoximetil)pirimidina

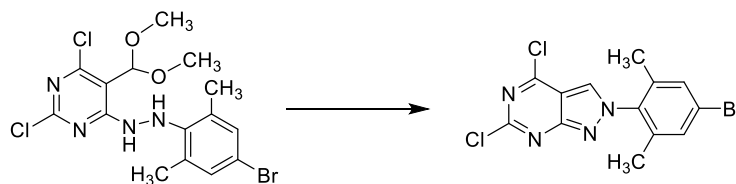


A una mezcla de (clorhidrato de 4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazina (45 g) y metanol (320 ml) se añadió 2,4,6-tricloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (46 g) bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego la mezcla de reacción se añadió a 2 °C o menos en un baño de hielo. A la mezcla de reacción se añadió lentamente trietilamina (75 ml) a la temperatura mantenida a 9 °C o menos, y luego la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó secuencialmente con metanol (120 ml) y hexano (100 ml) para proporcionar el compuesto del título (69.8 g).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.28 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.10 (2H, s), 6.14 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.56 (1H, s), 3.45 (6H, s), 2.43 (6H, s).

LC-MS (MH^+): 436.

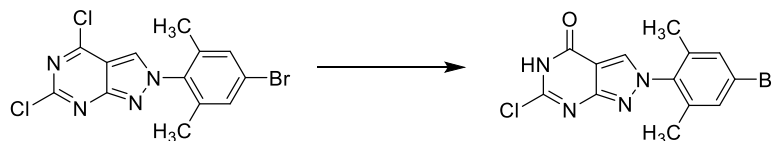
Etapa 7-3: 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-4,6-dicloro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



20 A una mezcla de 4-(2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazinil)-2,6-dicloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (69.8 g) y tolueno (560 ml) se añadió gota a gota lentamente ácido trifluoroacético (25 ml) a la temperatura mantenida a 24 °C o menos durante 40 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional, y luego se añadió gota a gota lentamente a una solución helada de fosfato de tripotasio (68 g) en agua (230 ml) a la temperatura mantenida a 10 °C o menos durante 10 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con una solución mixta del acetato de etilo/tetrahidrofurano. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título (61.8 g).

LC-MS (MH⁺): 372.

Etapa 7-4: 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-6-cloro-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



5

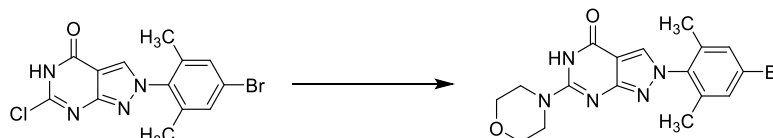
A una mezcla del producto bruto de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-4,6-dicloro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (59.5 g) y tetrahidrofurano (480 ml) se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (120 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 65 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se añadió a 2 °C o menos en un baño de hielo, y luego se añadió gota a gota lentamente ácido clorhídrico 2 M (220 ml) a la temperatura mantenida a 10 °C o menos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una solución mixta del a solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio-salmuera saturada (v/v = 1/1), y salmuera saturada. Las capas acuosas obtenidas en los lavados se combinaron, y la capa acuosa combinada se extrajo con una solución mixta del acetato de etilo-tetrahidrofurano (v/v = 2/1). Todas las capas orgánicas resultantes se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. Al producto bruto resultante se añadió diisopropil éter (600 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora, y luego el sólido se recolectó por filtración, se lavó con diisopropil éter (200 ml) para proporcionar el compuesto del título (51.7 g).

20

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12.88 (1H, br s), 8.81 (1H, s), 7.53 (2H, s), 1.95 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 354.

Etapa 7-5: 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



25

A una mezcla de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-cloro-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (51.7 g) y 1-metilpirrolidin-2-ona (210 ml) se añadió morfolina (38 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 105 °C durante 1.5 horas, y luego se añadió a 55 °C en un baño de agua. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota lentamente agua (800 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se agitó durante 1 hora adicional en un baño de agua, y luego el sólido resultante se recolectó por filtración, y se lavó secuencialmente

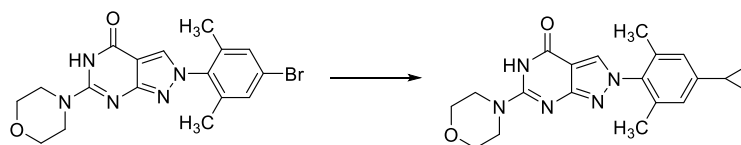
30

con agua y hexano. Una mezcla del sólido resultante en metanol (130 ml) se agitó a 65 °C durante 3 horas, y luego se enfrió gradualmente a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. El sólido se recolectó por filtración, y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (47.1 g).

5 ^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 10.95 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.65-3.64 (4H, m), 3.53-3.52 (4H, m), 1.96 (6H, s).

LC-MS (MH^+): 404.

10 Etapa 7-6: 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



A una mezcla de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (20 g), ácido ciclopropilborónico (12 g), [1,1'-bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno]paladio(II)dicloruro (970 mg), y tolueno (200 ml) se añadió una solución de fosfato de tripotasio (32 g) en agua (40 ml) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas, y luego se añadió tetrahidrofurano (250 ml) a 60 °C, y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, y luego la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, y también se añadió tetrahidrofurano (50 ml), y la mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro y sulfato de magnesio anhidro.

20 El sulfato de sodio anhidro y sulfato de magnesio anhidro se filtraron, y al filtrado se añadió N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (2.0 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos, a la misma se añadió gel de sílice (Kanto Chemical CO., INC., gel de sílice 60N, 40 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El gel de sílice se filtró, y se lavó con acetato de etilo. El solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título (23.2 g).

Mediante un método de producción similar que usa 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (5 g y 20 g), se preparó un producto bruto del compuesto del título (5.5 g y 23.9 g, respectivamente).

30 Una mezcla del producto bruto resultante del compuesto del título (40.6 g) en metanol (200 ml) se agitó a 65 °C durante 4 horas, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con metanol (50 ml). Una mezcla del sólido resultante y metanol (200 ml) se agitó a 65 °C durante 4 horas, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente 2.5 horas. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con metanol (40 ml).

Una mezcla del sólido resultante y metanol (260 ml) se agitó a 70 °C durante 8 horas, y luego y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con metanol (20 ml).

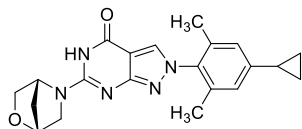
Una mezcla del sólido resultante y acetato de etilo (460 ml) se agitó a 70 °C durante 4 horas, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo (50 ml) para proporcionar el compuesto del título (26.2 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9.87 (1H, br s), 7.92 (1H, s), 6.84 (2H, s), 3.86-3.79 (4H, m), 3.75-3.68 (4H, m), 2.03 (6H, s), 1.93-1.84 (1H, m), 1.04-0.96 (2H, m), 0.76-0.70 (2H, m).

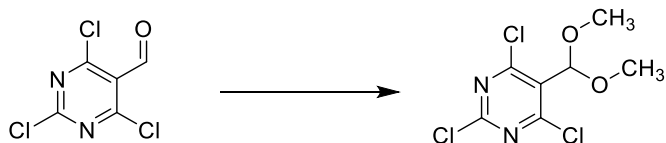
LC-MS (MH⁺): 366.

[O 1 1 8]

[Ejemplo de preparación 8]: Síntesis de 6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-2-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 209)



Etapa 8-1: 2,4,6-Tricloro-5-(dimetoximetil)pirimidina

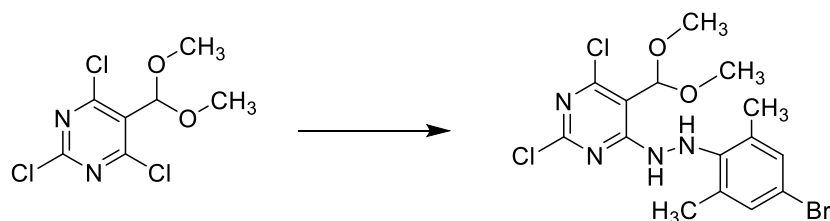


A una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina-5-carbaldehído (25 g) y tolueno (150 ml) se añadieron ortoformiato de trimetilo (75 ml) y ácido sulfúrico (0.16 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió gel de sílice básico (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD., 50 g), y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego el gel de sílice añadido se extrajo por filtración. El gel de sílice se lavó con acetato de etilo (150 ml), y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (29 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5.68 (1H, s), 3.49 (6H, s).

25

Etapa 8-2: 4-(2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazinil)-2,6-dicloro-5-(dimetoximetil)pirimidina



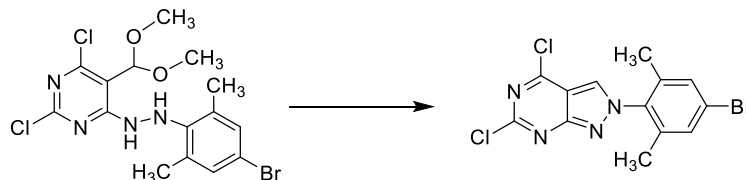
A una mezcla de (clorhidrato de 4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazina (16 g) y metanol (160 ml), se añadió 2,4,6-tricloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (16 g) bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió trietilamina (27 ml) a la temperatura mantenida a 40 °C o menos durante 5 minutos, y luego la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con metanol (150 ml) para proporcionar el compuesto del título (21 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.28 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.10 (2H, s), 6.14 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.56 (1H, s), 3.45 (6H, s), 2.43 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 436.

10

Etapas 8-3: 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-4,6-dicloro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

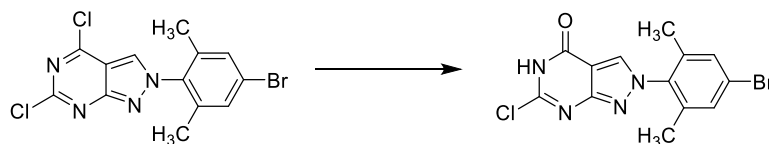


A una mezcla de 4-(2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazinil)-2,6-dicloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (21 g) y tolueno (170 ml) se añadió gota a gota lentamente ácido trifluoroacético (21 ml) a la temperatura mantenida a 30 °C o menos durante 5 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título (24.5 g).

LC-MS (MH⁺): 372.

20

Etapas 8-4: 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-6-cloro-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



A una mezcla del producto bruto de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-4,6-dicloro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (24.5 g) y tetrahidrofurano (180 ml) se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (100 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1.5 horas.

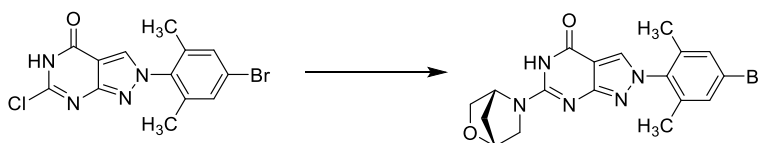
25

A la mezcla de reacción se añadió gota a gota lentamente ácido clorhídrico 2 M (100 ml) a la temperatura mantenida a 30 °C o menos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. Al producto bruto resultante se añadió diisopropil éter (130 ml), y la mezcla se agitó durante 20 minutos, y luego el sólido se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (12 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12.88 (1H, br s), 8.81 (1H, s), 7.53 (2H, s), 1.95 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 354.

Etapa 8-5: 6-((1R,4R)-2-Oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

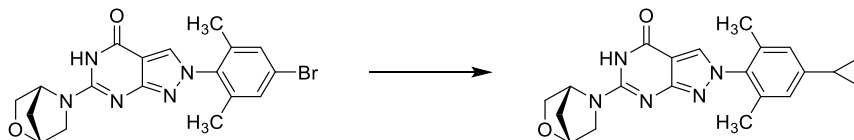


A una mezcla de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-cloro-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (60 mg) y 1-metilpirrolidin-2-ona (1.2 ml) se añadieron clorhidrato de (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano (35 mg) y trietilamina (0.071 ml) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna C18 en fase inversa (eluyente: acetonitrilo/ agua) para proporcionar el compuesto del título (80 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 10.82 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.97 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.81-3.72 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J = 10.2, 1.0 Hz), 3.41-3.38 (1H, m), 1.98 (6H, s), 1.93-1.83 (2H, m).

LC-MS (MH⁺): 416.

Etapa 8-6: 6-((1R,4R)-2-Oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-2-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



A una mezcla de 6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (71 mg), ácido ciclopropilborónico (44 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)dicloruro en solvato diclorometano (28 mg), y 1,2-dimetoxietano (2.1 ml) se añadió una solución acuosa 2 M de fosfato de tripotasio (0.26 ml) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: metanol/acetato de

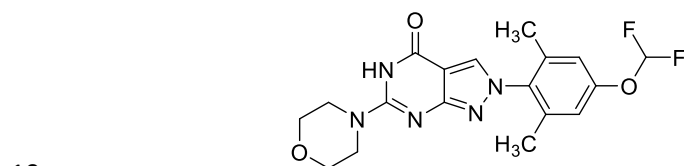
etilo) y cromatografía en columna C18 en fase inversa (eluyente: acetonitrilo/ agua) para proporcionar el compuesto del título (29 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 10.79 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.92 (2H, s), 4.96 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.76 (2H, dd, J = 11.9, 7.5 Hz), 3.51 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.39 (1H, d, J = 10.9 Hz),
 5 1.93-1.83 (9H, m), 0.97 (2H, dd, J = 13.4, 4.9 Hz), 0.72 (2H, q, J = 5.0 Hz).

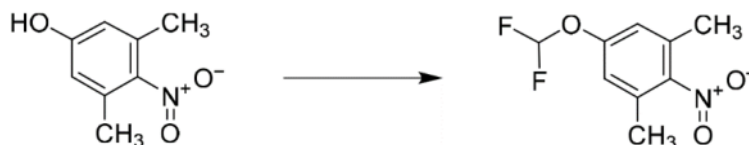
LC-MS (MH⁺): 378.

[O 1 1 9]

[Ejemplo de preparación 9]: Síntesis de 2-(4-(difluorometoxi)-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 298)



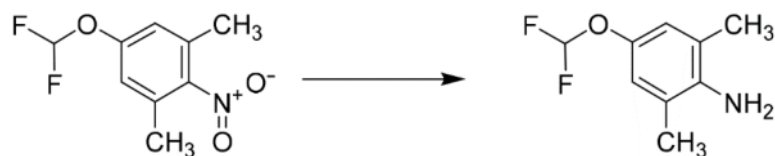
Etapa 9-1: 5-(Difluorometoxi)-1,3-dimetil-2-nitrobenzono



A una mezcla de 3,5-dimetil-4-nitrofenol (1.0 g) y N,N-dimetilformamida (10
 15 ml) se añadieron carbonato de cesio (2.9 g) y clorodifluoroacetato de sodio (2.3 g) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato
 20 de etilo) para proporcionar el compuesto del título (750 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6.87 (2H, s), 6.51 (1H, t, J = 73.1 Hz), 2.32 (6H, s).

Etapa 9-2: 4-(Difluorometoxi)-2,6-dimetilanilina



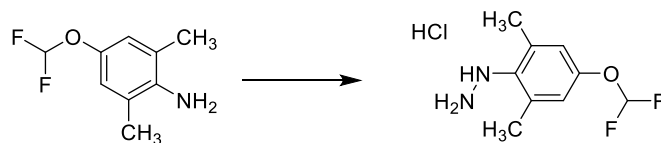
A una mezcla de 5-(difluorometoxi)-1,3-dimetil-2-nitrobenzono (750 mg) y etanol (10
 25 ml) se añadió paladio en carbón 10% (75 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno (presión ambiente). El catalizador de paladio se filtró a través

de Celite, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (720 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6.74 (2H, s), 6.35 (1H, t, $J = 75.1$ Hz), 3.50 (2H, br s), 2.16 (6H, s).

5

Etapa 9-3: Clorhidrato de (4-(difluorometoxi)-2,6-dimetilfenil)hidrazina



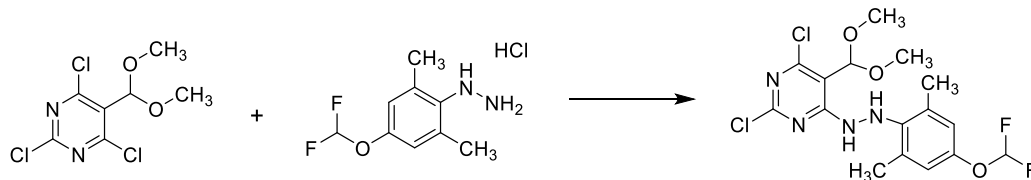
A una mezcla de 4-(difluorometoxi)-2,6-dimetilanilina (720 mg) y ácido clorhídrico 6 M (3.6 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (2.1 ml), y luego la mezcla se añadió a -16 °C. A la misma temperatura, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota lentamente una solución acuosa (7.2 ml) de nitrito de sodio (280 mg) durante 3 minutos. La mezcla se agitó durante 70 minutos adicionales. A la misma temperatura, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño(II) dihidrato (1.8 g) en ácido clorhídrico concentrado (1.6 ml) durante 5 minutos, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Luego se extrajo refrigerante, y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. El sólido resultante se recolectó por filtración, y luego se lavó con una pequeña cantidad de ácido clorhídrico 2 M y diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (560 mg).

15

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 9.49 (3H, br s), 7.19 (1H, t, $J = 74.1$ Hz), 6.93 (2H, s), 6.77 (1H, br s), 2.37 (6H, s).

20

Etapa 9-4: 2,4-Dicloro-6-(2-(4-(difluorometoxi)-2,6-dimetilfenil)hidrazinil)-5-(dimetoximetil)pirimidina



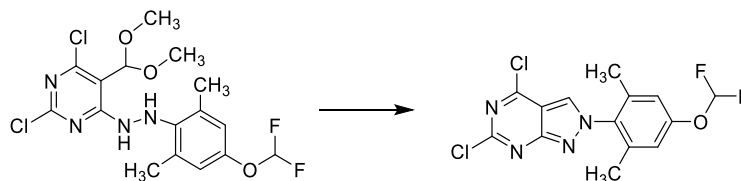
A una mezcla de 2,4,6-tricloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (600 mg) que se sintetizó de manera similar a la de la Etapa 5-1 del Ejemplo de preparación 5, clorhidrato de (4-(difluorometoxi)-2,6-dimetilfenil)hidrazina (560 mg), y metanol (5.6 ml) se añadió trietilamina (0.98 ml) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se extrajo bajo presión reducida, y luego al residuo se añadió acetato de etilo, y luego la sal resultante se filtró a través de Celite para proporcionar un producto bruto del compuesto del título.

25

LC-MS (MH^+): 423.

30

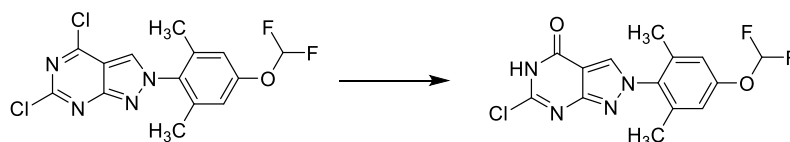
Etapa 9-5: 4,6-Dicloro-2-(4-(difluorometoxi)-2,6-dimetilfenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



A una mezcla del producto bruto de 2,4-dicloro-6-(2-(4-(difluorometoxi)-2,6-dimetilfenil)hidrazinil)-5-(dimetoximetil)pirimidina y tolueno (7.9 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1.0 ml) bajo atmósfera de argón, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera saturada, y luego se secó con sulfato de magnesio anhidro, el solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título.

LC-MS (MH⁺): 359.

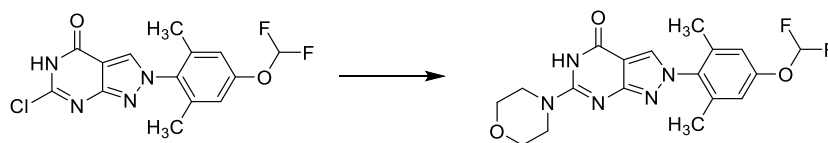
Etapa 9-6: 6-Cloro-2-(4-(difluorometoxi)-2,6-dimetilfenil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



A una mezcla del producto bruto de 4,6-dicloro-2-(4-(difluorometoxi)-2,6-dimetilfenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y tetrahidrofurano (8.4 ml) se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (4.7 ml), y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo), y luego el sólido resultante se lavó con diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (150 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12.87 (1H, br s), 8.80 (1H, s), 7.31 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.11 (2H, s), 1.96 (6H, s).

Etapa 9-7: 2-(4-(Difluorometoxi)-2,6-dimetilfenil)-6-morfolino-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



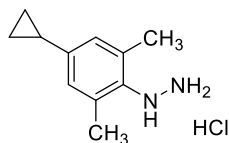
A una mezcla de 6-cloro-2-(4-(difluorometoxi)-2,6-dimetilfenil)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (30 mg) y 1-metilpirrolidin-2-ona (1.0 ml) se añadió morfolina (0.023 ml) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo), y luego el sólido resultante se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (14 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 10.94 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.07 (2H, s), 3.66-3.64 (4H, m), 3.54-3.52 (4H, m), 1.97 (6H, s).

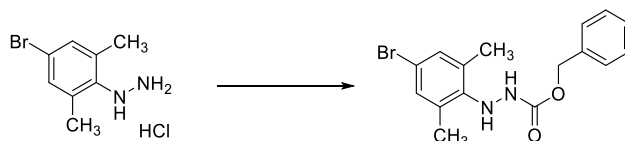
LC-MS (MH⁺): 392.

[O 1 2 O]

[Ejemplo de preparación 10]: Síntesis de clorhidrato de (4-ciclopropil-2,6-dimetilfenil)hidrazina



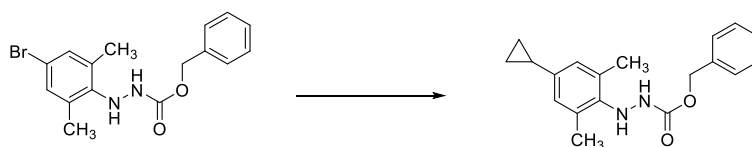
Etap 10-1: 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazina-1-carboxilato de bencilo



A una mezcla de (clorhidrato de 4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazina (25 g) en tetrahidrofurano (250 ml) se añadieron lentamente N,N-diisopropiletilamina (38.2 ml) y cloroformiato de bencilo (14.2 ml) durante 2 minutos bajo atmósfera de argón a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió hexano (100 ml), y luego la mezcla se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera saturada. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. Al residuo se añadió hexano, la mezcla se agitó durante 20 minutos, y luego el sólido resultante se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (30.3 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.32 (5H, br s), 7.09 (2H, s), 6.52 (1H, br s), 5.67 (1H, br s), 5.06 (2H, s), 2.33 (6H, br s).

Etap 10-2: 2-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenil)hidrazina-1-carboxilato de bencilo



Fosfato de tripotasio (21.3 g) se disolvió en agua (40 ml) bajo atmósfera de argón, y se añadieron tolueno (100 ml), 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazina-1-carboxilato de bencilo (10 g), ácido ciclopropil borónico (6.91 g) y complejo de bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaldio(II) y diclorometano (700 mg), y luego la mezcla resultante se agitó a 105 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M. Luego la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró el sulfato de magnesio anhidro.

A la capa orgánica se añadió ISOLUTE Si-TMT (gel de sílice para la eliminación de metales, fabricado por Biotage, 0.49 mmoles TMT/g, 5.25 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y luego el gel de sílice se filtró, y el solvente se extrajo bajo presión reducida. Al residuo se añadió hexano (50 ml), y la mezcla se agitó, y luego el sólido resultante se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (6.3 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.31 (5H, br s), 6.68 (2H, s), 6.48 (1H, br s), 5.65 (1H, br s), 5.06 (2H, s), 2.32 (6H, br s), 1.80-1.73 (1H, m), 0.87-0.84 (2H, m), 0.61-0.59 (2H, m).

Etapa Clorhidrato de 10-3:(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenil)hidrazina



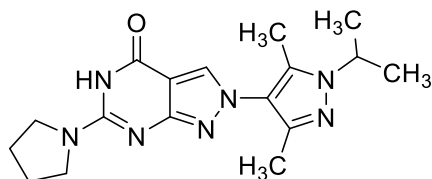
A la mezcla de 2-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenil)hidrazina-1-carboxilato de bencilo (6.0 g) en etanol (48 ml) se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (48 ml) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se añadió ácido acético (5.5 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con tolueno. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a aproximadamente 1/3 del volumen. A la mezcla resultante se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (4.6 ml), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (3.7 g).

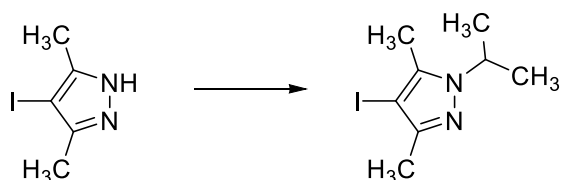
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9.50 (3H, br s), 6.79 (2H, s), 6.66 (1H, br s), 2.33 (6H, s), 1.83-1.81 (1H, m), 0.97-0.84 (2H, m), 0.65-0.62 (2H, m).

[O 1 2 1]

[Ejemplo de preparación 11]: Síntesis de 2-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(pirrolidin-1-il)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 343)



Etapa 11-1: 4-yodo-1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol



5

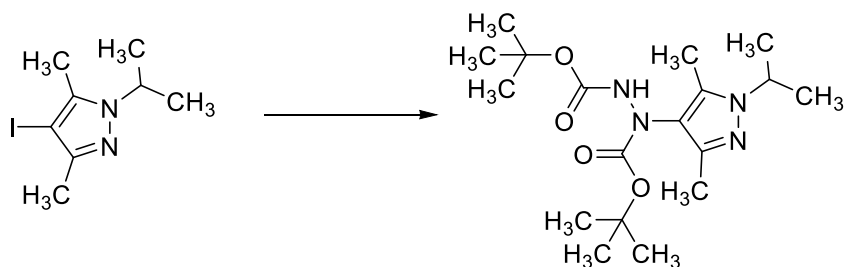
A una mezcla de 4-yodo-3,5-dimetil-1H-pirazol (2.0 g) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadieron carbonato de cesio (7.0 g) y 2-yodopropano (1.1 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción también se agitó durante 2 horas a 50 °C, y luego se añadió agua, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2.1 g).

10

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 4.53-4.44 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.31 (6H, d, J = 6.5 Hz).

15

Etapa 11-2: 1-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-ter-butilo



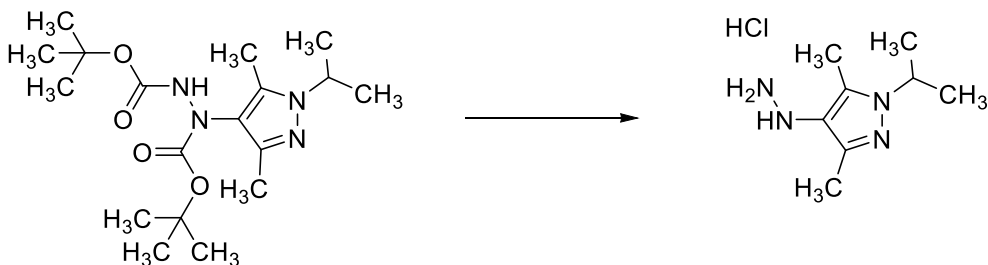
20

A una mezcla de 4-yodo-1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol (1.0 g) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió una solución 1.56 M de n-butilitio en hexano (3.2 ml) bajo atmósfera de argón a -78 °C, y luego la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 horas. A la mezcla de reacción se añadió di-ter-butil (E)-diazén-1,2-dicarboxilato (1.3 g), y la mezcla se agitó durante 1 hora con la temperatura aumenta espontáneamente a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo

bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1.0 g).

LC-MS (MH⁺): 369.

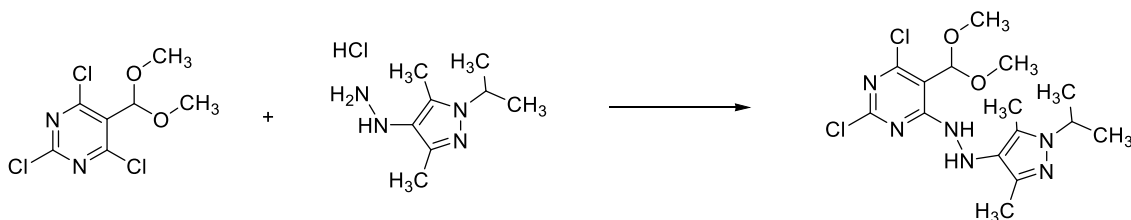
5 Etapa 11-3: Clorhidrato de 4-hidrazinil-1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol



A 1-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-ter-butilo (1.0 g) se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en ciclopropil metil éter (10 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (570 mg).

1H-RMN (DMSO-D₆) δ : 9.36 (3H, br s), 4.44-4.37 (1H, m), 4.09 (1H, br s), 2.23 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.31 (6H, d, J = 6.5 Hz).

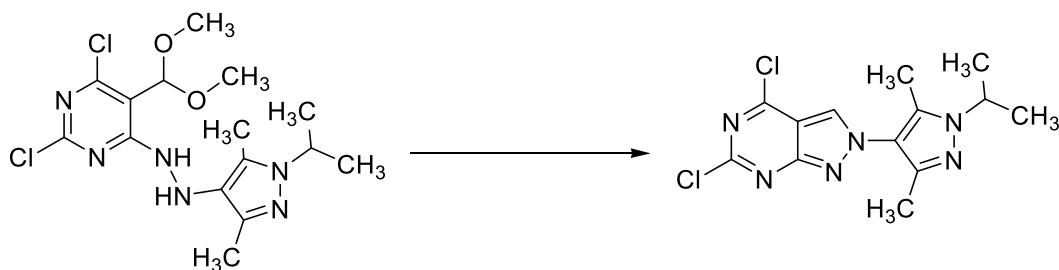
15 Etapa 11-4: 2,4-Dicloro-5-(dimetoximetil)-6-(2-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)hidrazinil)pirimidina



A una mezcla de 2,4,6-tricloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (710 mg) que se sintetizó de manera similar a la Etapa 5-1 del Ejemplo de preparación 5 y metanol (11 ml) se añadió trietilamina (3.1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió clorhidrato de 4-hidrazinil-1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol (570 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título.

LC-MS (MH⁺): 389.

25 Etapa 11-5: 4,6-dicloro-2-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

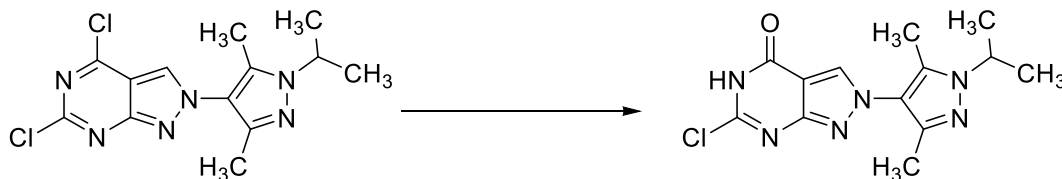


A una mezcla del producto bruto de 2,4-dicloro-5-(dimetoximetil)-6-(2-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)hidrazinil)pirimidina y tolueno (11 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0.85 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas, y luego se neutralizó con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (8.3 ml). La mezcla resultante se diluyó con agua y acetato de etilo, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título.

LC-MS (MH⁺): 325.

10

Etapa 11-6: 6-Cloro-2-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

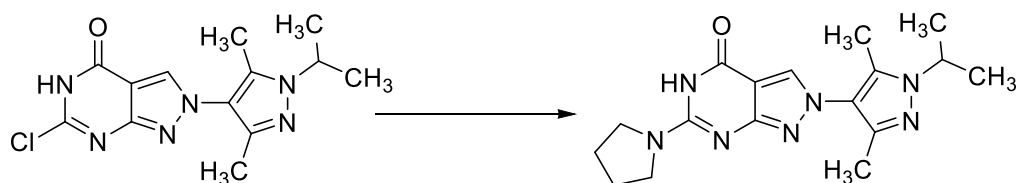


A una mezcla del producto bruto de 4,6-dicloro-2-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y tetrahydrofurano (9.0 ml) se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (2.8 ml), y la mezcla se agitó a 75 °C durante 1.5 horas, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, y se diluyó con agua y acetato de etilo, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (eluyente:acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (130 mg).

LC-MS (MH⁺): 307.

Etapa 11-7: 2-(1-Isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(pirrolidin-1-il)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

25



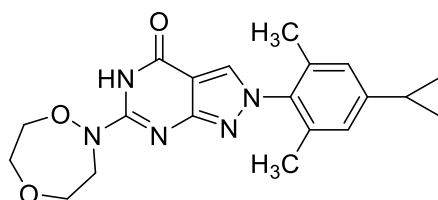
A una mezcla de 6-cloro-2-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (130 mg) y tetrahidrofurano (1.3 ml) se añadió pirrolidina (0.17 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (eluyente: acetonitrilo/agua) y cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (19 mg).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 10.50 (1H, s), 8.37 (1H, s), 4.53-4.47 (1H, m), 3.47 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.20 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.90 (4H, t, J = 6.6 Hz), 1.38 (6H, d, J = 6.7 Hz).

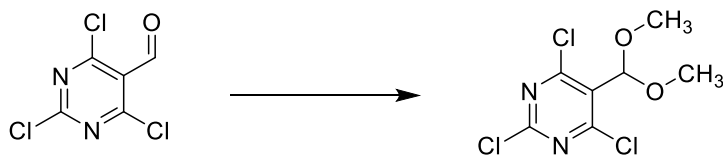
LC-MS (MH⁺):342.

[0 1 2 2]

[Ejemplo de preparación 12]: Síntesis de 2-(4-ciclopropil-2,6-dimetilfenil)-6-(1,5,2-dioxazepan-2-il)-2,5-dihidro-4H-pirazo[3,4-d]pirimidin-4-ona (Ejemplo 349)



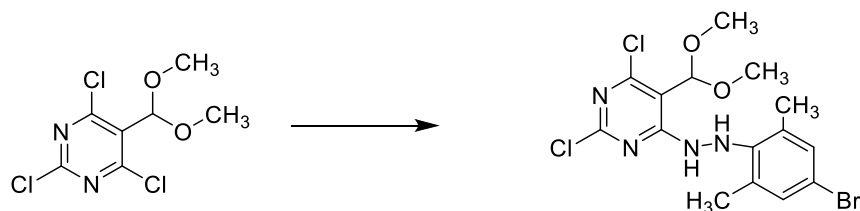
Etapla 12-1: 2,4,6-Tricloro-5-(dimetoximetil)pirimidina



A una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina-5-carbaldehído (170 g) y tolueno (1.0 L) se añadieron ortoformiato de trimetilo (500 ml) y ácido sulfúrico (1.1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción se añadió gel de sílice básico (FUJI SILYSIA, 330 g), y la mezcla se agitó durante 1.5 horas, y luego el gel de sílice añadido se extrajo por filtración. El gel de sílice se lavó con acetato de etilo, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (180 g).

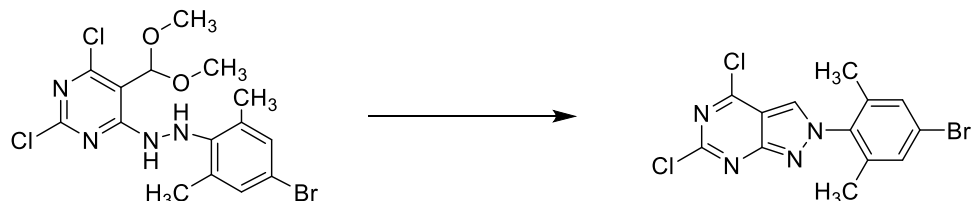
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5.68 (1H, s), 3.49 (6H, s).

Etapa 12-2: 4-(2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazinil)-2,6-dicloro-5-(dimetoximetil)pirimidina



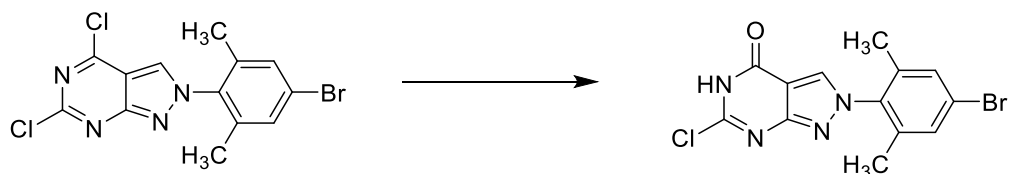
- A una mezcla de (clorhidrato de 4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazina (80 g) y metanol (560 ml) se añadió 2,4,6-tricloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (82 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla de reacción se añadió lentamente trietilamina (130 ml), y luego la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El sólido resultante se recolectó por filtración, y se lavó secuencialmente con metanol (150 ml) y hexano (100 ml) para proporcionar el compuesto del título (69.8 g).
- ¹H-RMN (CDCl₃)δ: 8.28 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.10 (2H, s), 6.14 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.56 (1H, s), 3.45 (6H, s), 2.43 (6H, s).
- LC-MS (MH⁺): 436.

Etapa 12-3: 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-4,6-dicloro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



- A una mezcla de 4-(2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazinil)-2,6-dicloro-5-(dimetoximetil)pirimidina (120 g) y tolueno (970 ml) se añadió gota a gota lentamente ácido trifluoroacético (43 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a la temperatura mantenida a 26 °C o menos durante 10 minutos. La mezcla de reacción también se agitó durante 30 minutos, y luego se añadió gota a gota lentamente a una solución, se enfrió en un baño de hielo, de fosfato de tripotasio (120 g) en agua (400 ml). A la misma se añadieron acetato de etilo (100 ml) y tetrahidrofurano (640 ml), y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título (109 g).
- LC-MS (MH⁺): 372.

Etapa 12-4: 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-6-cloro-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

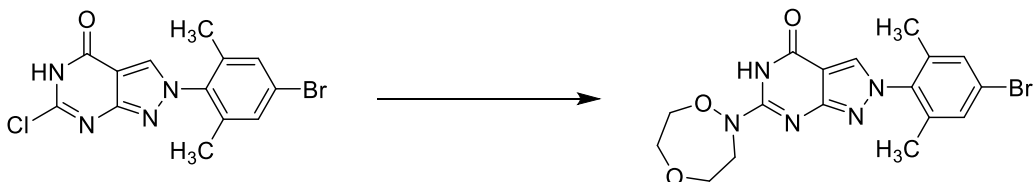


- A una mezcla del producto bruto de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-4,6-dicloro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (109 g) y tetrahidrofurano (830 ml) se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (210 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción enfriada en un baño de hielo se añadió gota a gota lentamente ácido clorhídrico 2 M (280 ml), y luego la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa también se extrajo con una solución mixta del tetrahidrofurano/acetato de etilo (v/v = 4/1). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. Al producto bruto resultante se añadieron diisopropil éter (550 ml) y acetato de etilo (150 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora, y luego el sólido se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (79 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12.88 (1H, br s), 8.81 (1H, s), 7.53 (2H, s), 1.95 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 354.

- Etapa 12-5: 2-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-6-(1,5,2-dioxazepan-2-il)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

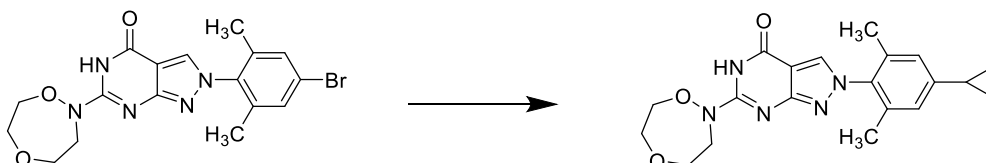


- A una mezcla de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-cloro-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (3.0 g) y 1-metilpirrolidin-2-ona (10 ml) se añadieron clorhidrato de 1,5,2-dioxazepano (1.8 g) y N,N-diisopropiletilamina (3.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 140 °C durante 2.5 horas, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota lentamente agua (20 ml), y el sólido resultante se recolectó por filtración, y se lavó secuencialmente con agua y hexano. Una mezcla del sólido resultante y diisopropil éter (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. El sólido se recolectó por filtración, y se lavó con diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (3.5 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 11.26 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.13-4.11 (2H, m), 3.88 (4H, s), 3.80-3.78 (2H, m), 1.96 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 420.

Etapa 12-6: 2-(4-Ciclopropil-2,6-dimetilfenil)-6-(1,5,2-dioxazepan-2-il)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



A una mezcla de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-6-(1,5,2-dioxazepan-2-il)-2,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (3.5 g), ácido ciclopropil borónico (1.6 g), dicloruro de [1,1'-bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (540 mg) y tolueno (35 ml) se añadió una solución de fosfato de tripotasio (5.2 g) en agua (7 ml) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 105 °C durante 3 horas, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la misma se añadió ISOLUTE Si-TMT (gel de sílice para el depurador de metal, fabricado por Biotage, 0.47 mmoles TMT/g, 5.0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se añadió gel de sílice (25 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. El gel de sílice añadido se extrajo por filtración, se lavó con acetato de etilo, y luego el solvente se extrajo bajo presión reducida. Una mezcla del residuo y acetato de etilo (15 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la misma se añadió diisopropil éter (15 ml), y la mezcla también se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego el sólido se recolectó por filtración, y se lavó con diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (2.6 g).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 11.21 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 6.92 (2H, s), 4.13-4.11 (2H, m), 3.88 (4H, s), 3.80-3.78 (2H, m), 1.94-1.89 (7H, m), 0.97-0.95 (2H, m), 0.72-0.70 (2H, m).

LC-MS (MH⁺):382.

20

[O 1 2 3]

Los compuestos de ejemplo distintos de los descritos anteriormente se obtuvieron de manera similar a los métodos de preparación y ejemplos de preparación anteriores, o si es necesario por métodos conocidos. La estructura y los datos de las propiedades físicas de cada compuesto de ejemplo se muestran en los siguientes cuadros.

25

[O 1 2 4]

Ejemplo de prueba 1: Evaluación de actividad inhibidora del inflamasoma NLRP3

La actividad inhibidora del inflamasoma NLRP3 de los compuestos de prueba se evaluó sobre la base de la actividad inhibidora de la producción de IL-1β en células THP1-Null (Número de producto: thp-null, InvivoGen). Las células se mantuvieron en cultivo en un medio RPMI-1640 que contiene suero bovino fetal 10% (v/v), HEPES 25 mmoles/L, penicilina 100 U/ml, estreptomicina 100 µg/ml, normocina 100 µg/ml e higromicina B 200 µg/ml (a 37 °C, CO₂ 5% /95% de aire).

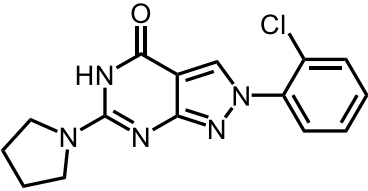
30

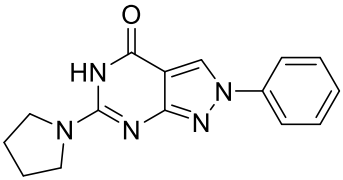
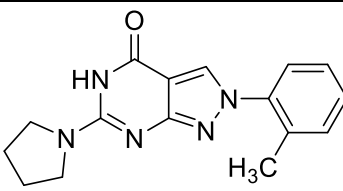
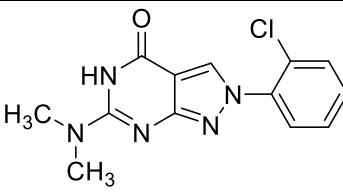
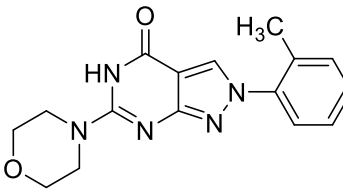
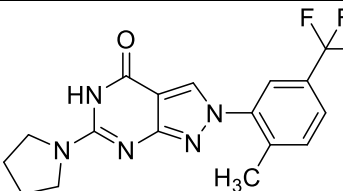
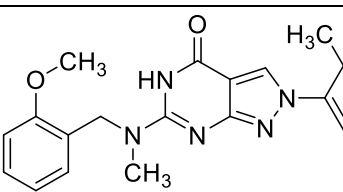
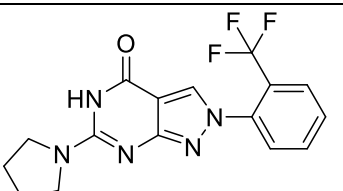
Las células se suspendieron con medios para el ensayo que contienen 0.5 μ moles/L de PMA (medio RPMI-1640 que contiene suero bovino fetal 10% (v/v), penicilina 100 U/ml y estreptomina 100 μ g/ml), y las células suspendidas se sembraron en microplacas de poliestireno negro de 384 pocillos de fondo plano y transparente tratadas con TC (25,000 células/25 μ L/pocillo),
 5 seguido por incubación (a 37 °C, CO₂ 5% /95% de aire) durante la noche. Se extrajo el sobrenadante del cultivo y se añadió medio para el ensayo (25 μ L/pocillo) que contiene 1 μ g/ml de lipopolisacáridos (Número de producto: L2654, Sigma-Aldrich (marca registrada)). A continuación, el cultivo se incubó durante 3 horas (ajustado a 37 °C, CO₂ 5%/95% de aire). Se extrajo el sobrenadante del cultivo. A continuación, se añadió una solución de vehículo preparada a partir del medio Opti-MEM (marca
 10 registrada) (número de producto: 31985-070, Invitrogen) a los pocillos de blanco y a los pocillos de control (20 μ L/pocillo), seguido por incubación durante 15 minutos (a 37 °C, CO₂ 5%/95% de aire). Se añadió una solución que contiene un compuesto de prueba (20 μ L/pocillo) a los pocillos del compuesto de prueba. Además, el medio Opti-MEM (marca comercial) que contiene nigericina (Número de producto: N7143, Sigma-Aldrich (marca registrada)) se añadió a los pocillos de control y a los
 15 pocillos de compuesto de prueba (5 μ L/pocillo), seguido de una incubación durante 1.5 horas (ajuste a 37 °C, CO₂ 5%/95% de aire). La concentración final de Nigericina se ajustó a 7.5 μ moles/L. Se añadieron 5 μ L/pocillo de medio Opti-MEM (marca comercial) a los pocillos de blanco. El sobrenadante del cultivo se almacenó criogénicamente (ajustado a -20 °C) hasta la medición de la IL-1 β .

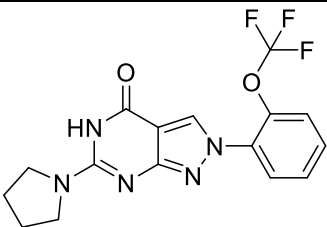
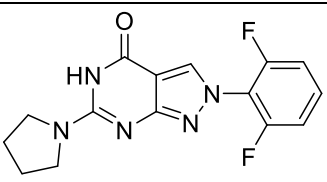
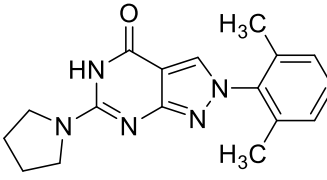
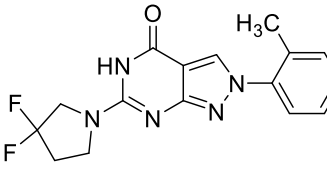
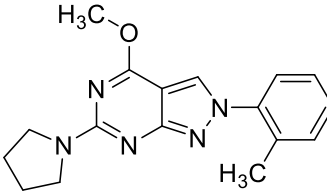
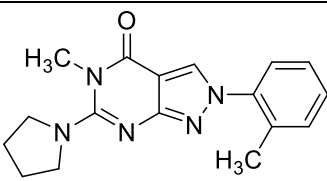
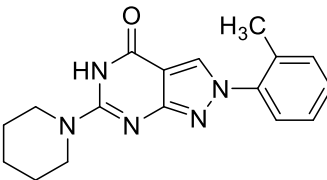
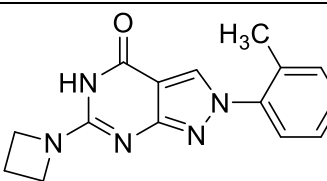
La cantidad de IL-1 β en el sobrenadante del cultivo se cuantificó con el kit de detección
 20 de IL-1 β humana AlphaLISA (marca registrada) (número de producto: AL220C, Perkin Elmer). La intensidad de la fluorescencia se midió con un lector de microplacas EnSpier (número de modelo: 2300-00J, Perkin Elmer) o EnSight (número de modelo: HH34000000, Perkin Elmer) según los manuales de procedimiento adjuntos. Las tasas de inhibición de los pocillos del compuesto de prueba se calcularon sobre la base del 100% para los pocillos de blanco y 0% para los pocillos de control. Los
 25 valores IC₅₀ (es decir, concentraciones inhibitorias de 50%) de los compuestos de prueba se calcularon mediante un análisis de regresión logística. El resultado de cada compuesto de ejemplo se muestra en los siguientes cuadros.

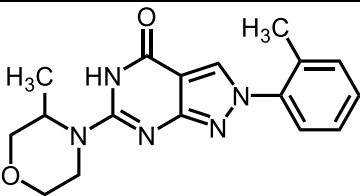
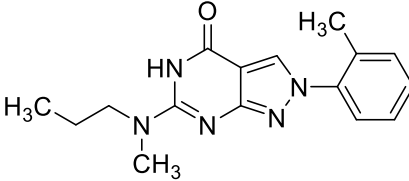
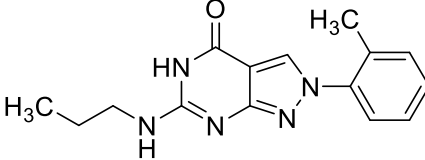
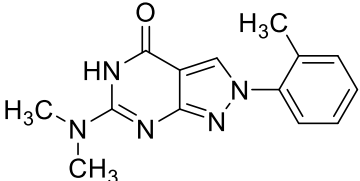
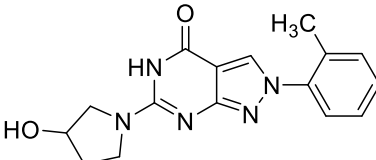
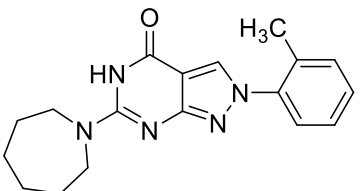
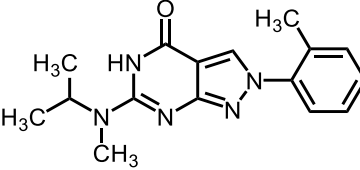
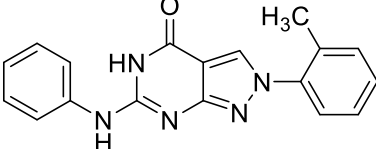
[0 1 2 5]

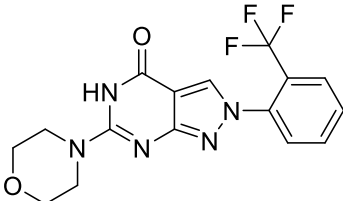
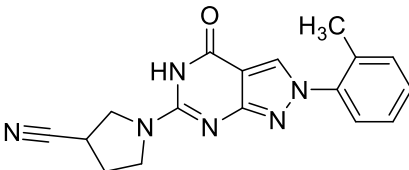
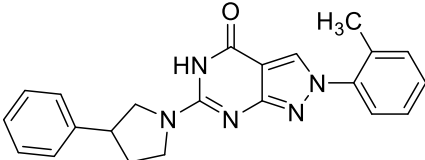
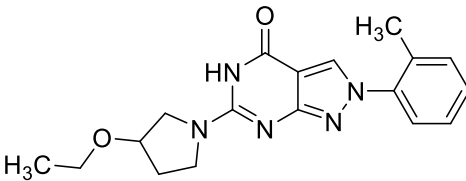
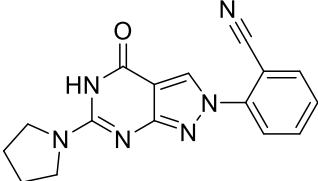
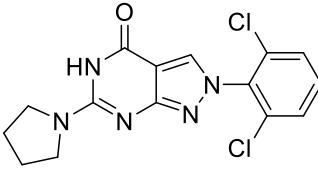
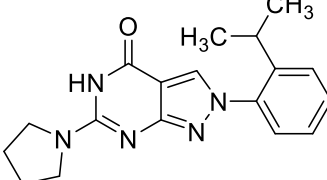
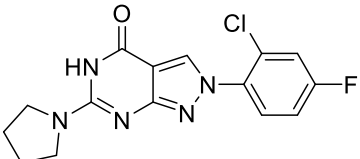
[Cuadro 1]

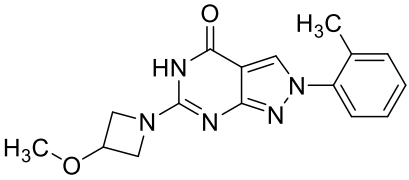
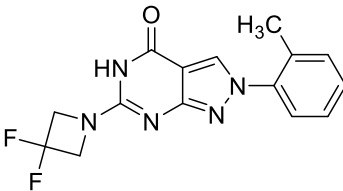
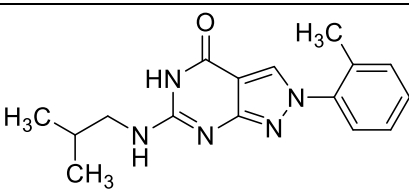
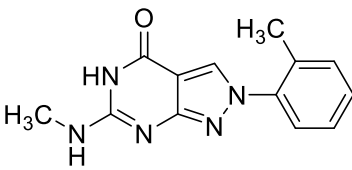
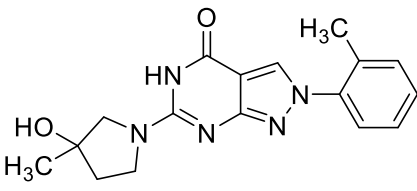
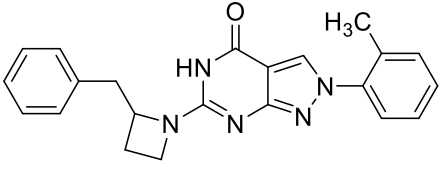
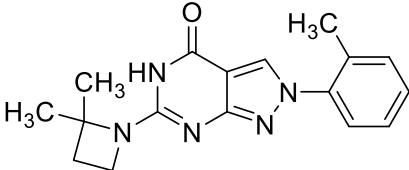
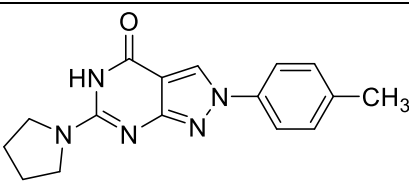
Ejemplo N.º	Estructura	Nota
1		

2	 <chem>O=C1NC(=N2C(=N1)N(C2)N3CCCC3)N4C=CC=CC=C4</chem>	
3	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2C=CC(=N2)N(C3C(=O)NC(=N3)N4CCCC4)C5=CC=CC=C5</chem>	
4	 <chem>CC1(C)N(C)C(=N2C(=N1)N(C2)N3C(=O)NC(=N3)N4C=CC(=C4)C=C4C=C3C4)C5=CC=CC=C5Cl</chem>	
5	 <chem>COC1CCN(C1)C2=NC(=N3C(=O)NC(=N3)N(C2)N4C=CC(=C4)C=C4C=C3C4)C5=CC=C(C=C5)C</chem>	
6	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2C=CC(=N2)N(C3C(=O)NC(=N3)N4CCCC4)C5=CC=C(C=C5)C(C(F)(F)F)=CC=C5</chem>	
7	 <chem>COC1CCN(C1)C2=NC(=N3C(=O)NC(=N3)N(C2)N4C=CC(=C4)C=C4C=C3C4)C5=CC=C(C=C5)C(C(F)(F)F)=CC=C5</chem>	
8	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2C=CC(=N2)N(C3C(=O)NC(=N3)N4CCCC4)C5=CC=C(C=C5)C(C(F)(F)F)=CC=C5</chem>	

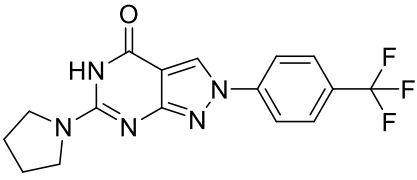
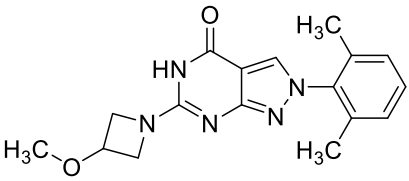
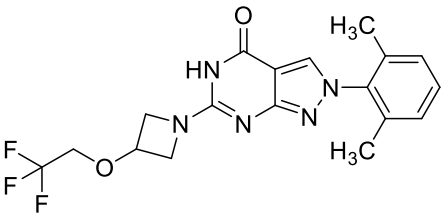
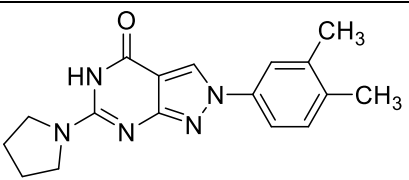
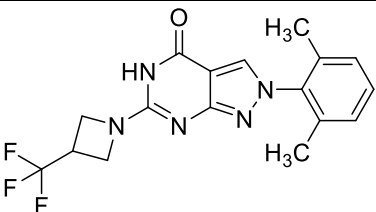
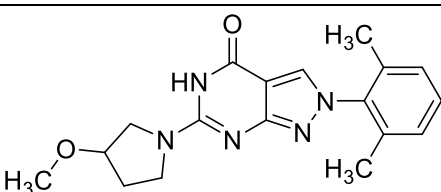
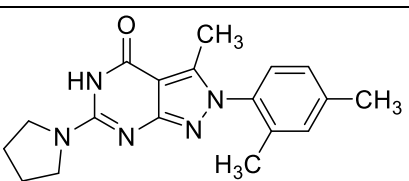
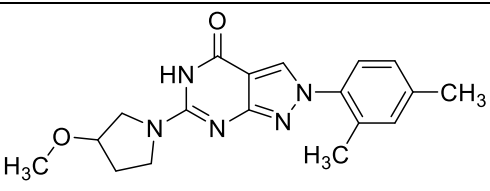
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		

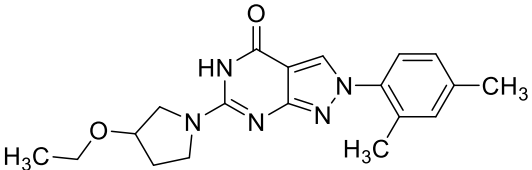
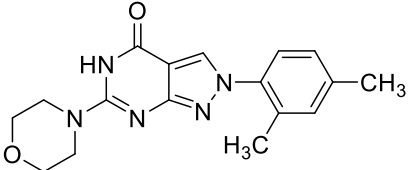
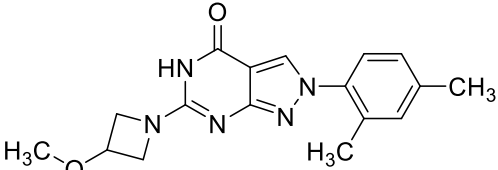
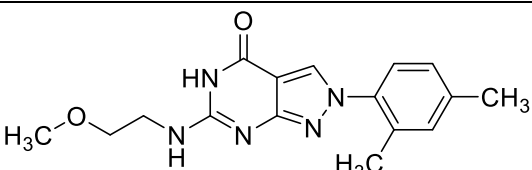
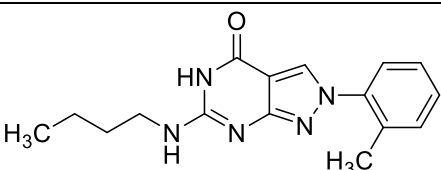
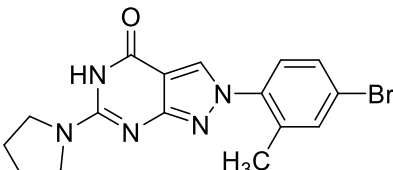
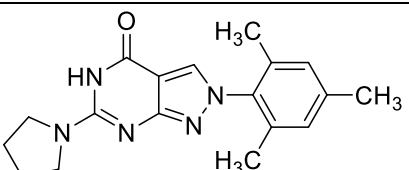
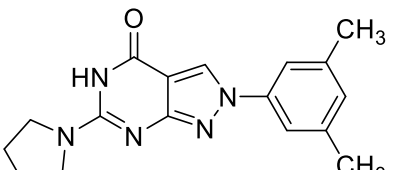
17		Racemato
18		
19		
20		
21		Racemato
22		
23		
24		

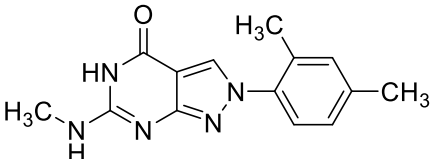
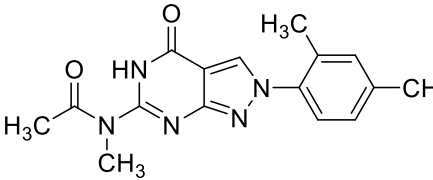
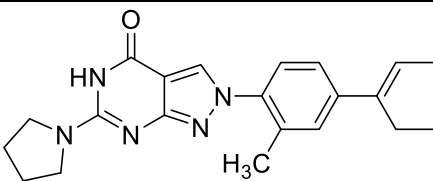
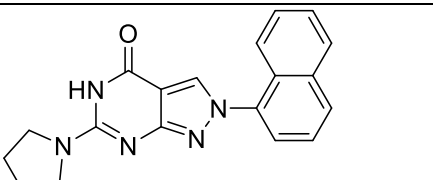
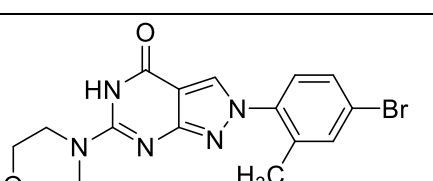
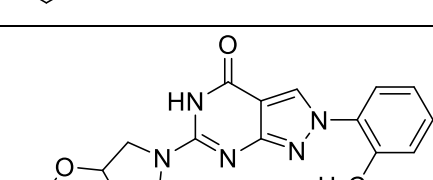
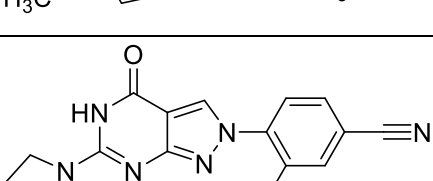
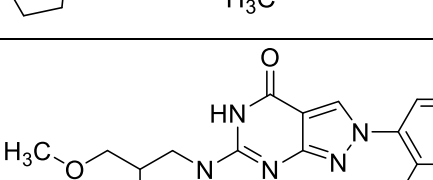
25		
26		Racemato
27		Racemato
28		Racemato
29		
30		
31		
32		

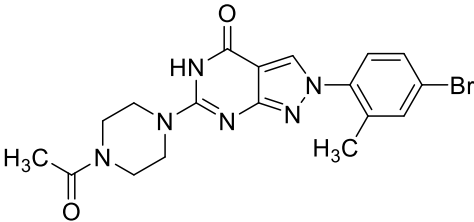
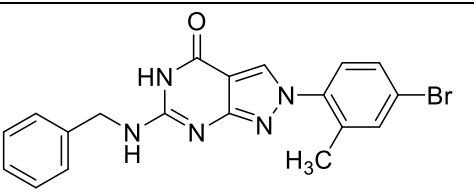
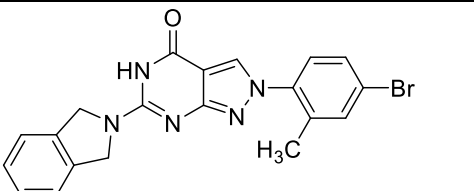
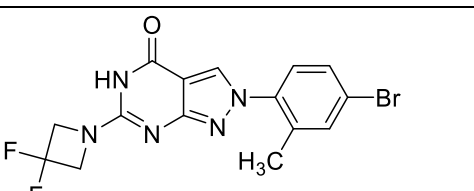
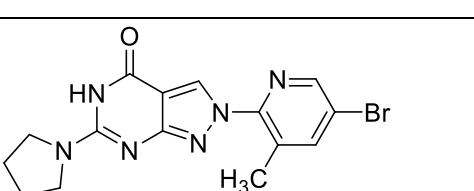
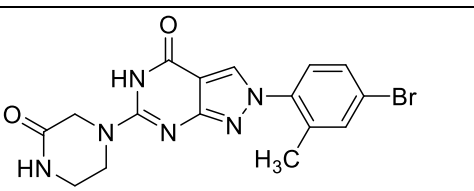
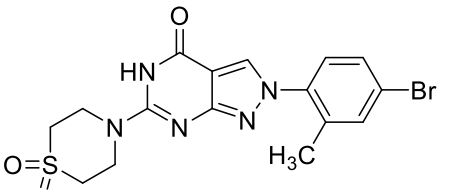
33		
34		
35		
36		
37		Racemato
38		Racemato
39		
40		

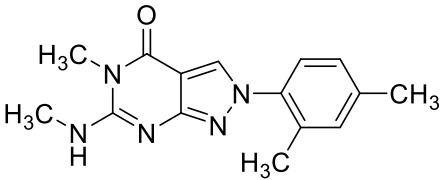
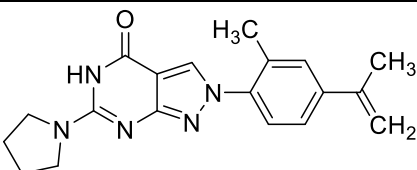
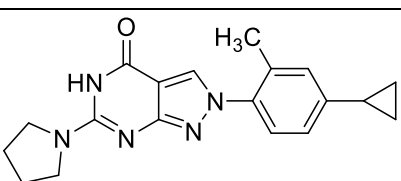
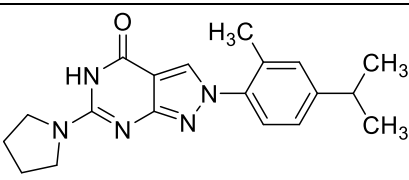
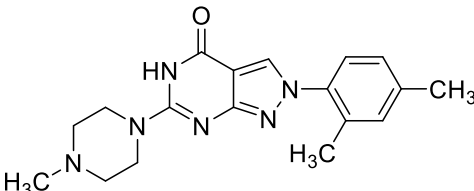
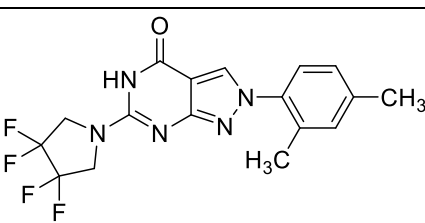
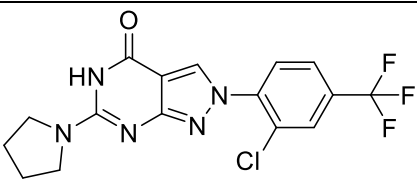
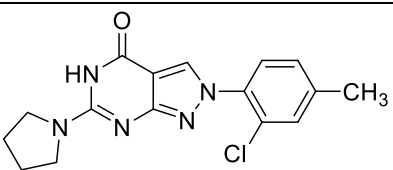
41		Compuesto ópticamente activo (R)
42		Compuesto ópticamente activo (S)
43		
44		
45		
46		
47		
48		Racemato

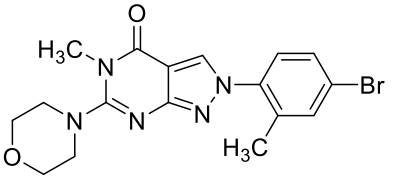
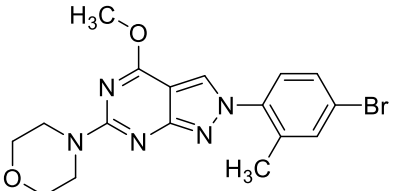
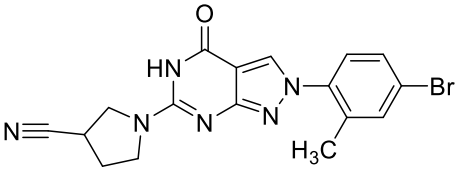
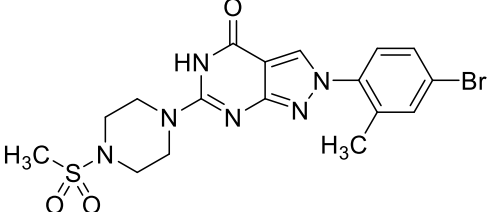
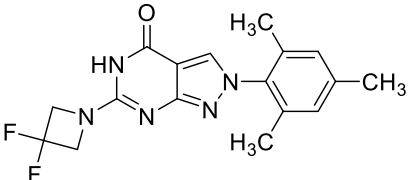
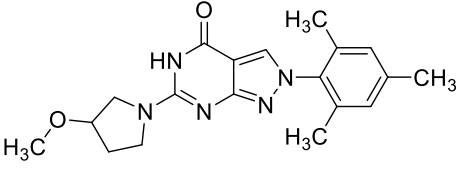
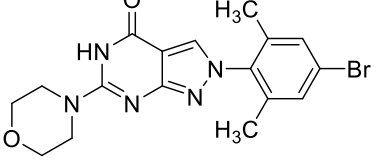
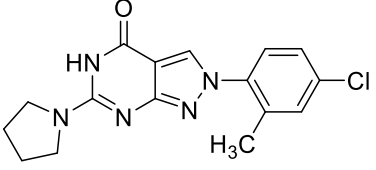
49		
50		
51		
52		
53		
54		Racemato
55		
56		Racemato

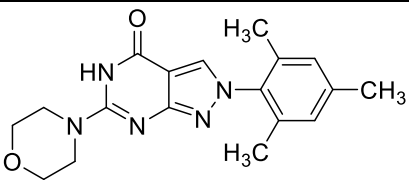
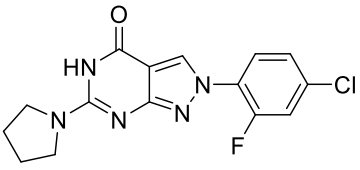
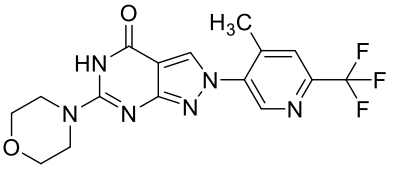
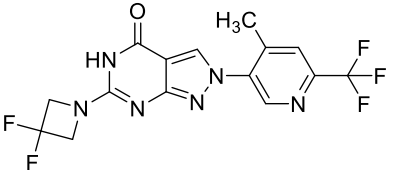
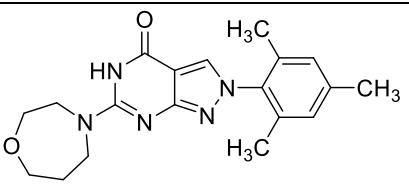
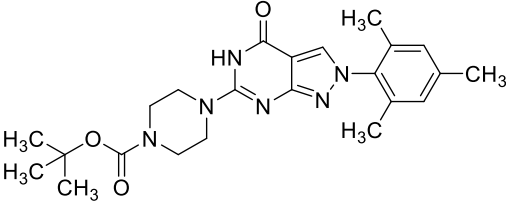
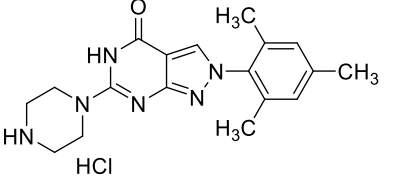
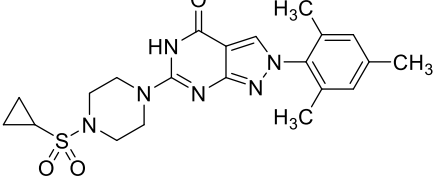
57		Racemato
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		

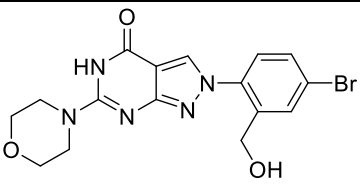
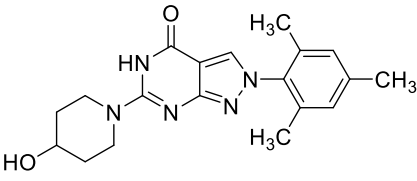
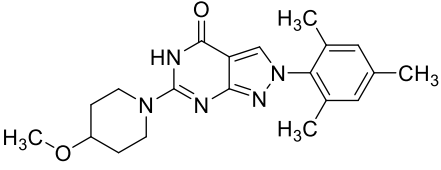
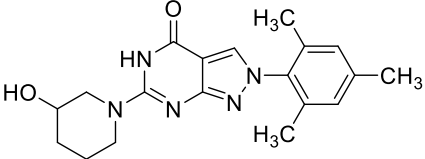
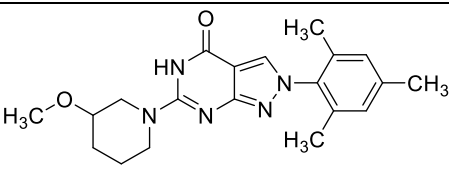
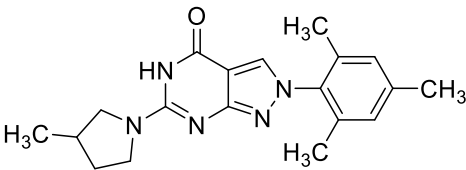
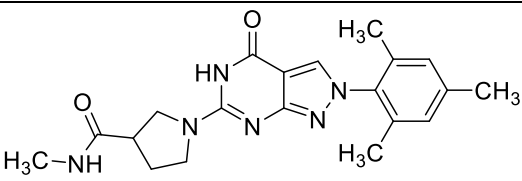
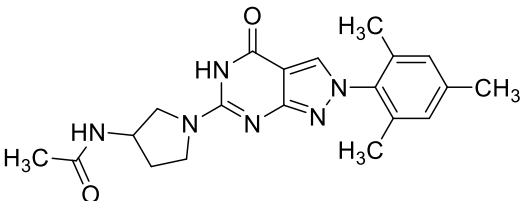
65		
66		
67		
68		
69		
70		Racemato
71		
72		Racemato

73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		

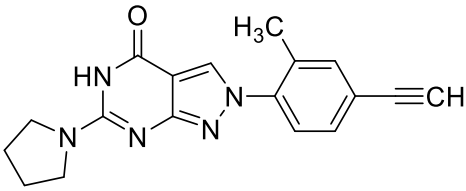
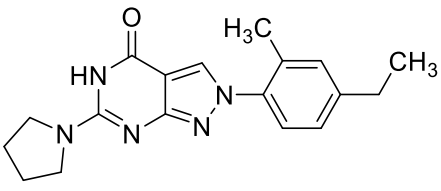
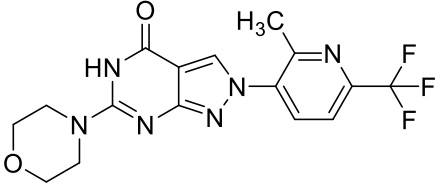
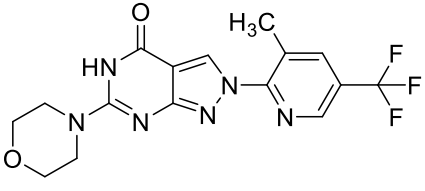
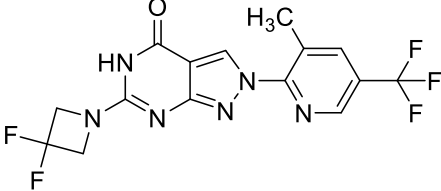
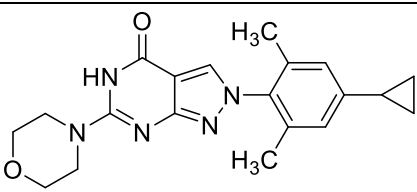
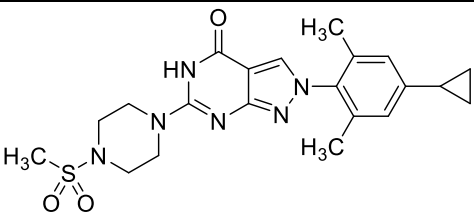
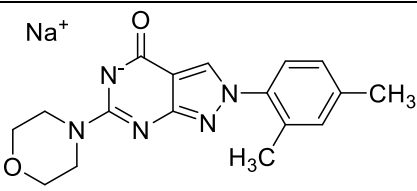
80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		
87		

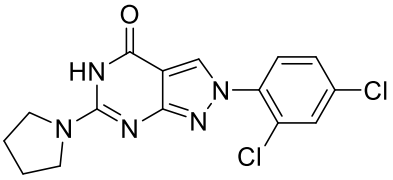
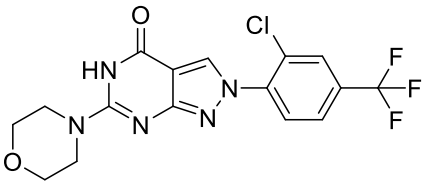
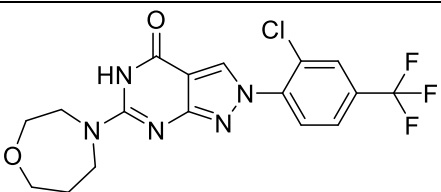
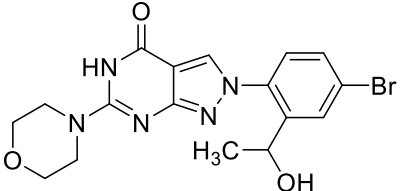
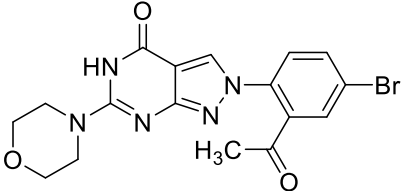
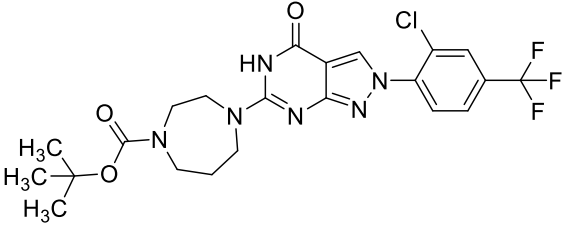
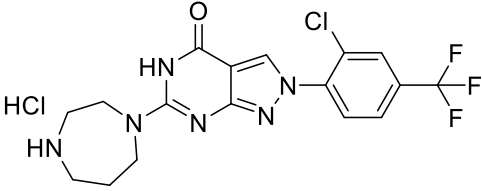
88		
89		
90		Racemato
91		
92		
93		Racemato
94		
95		

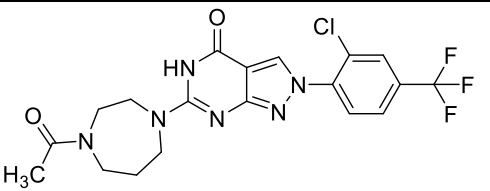
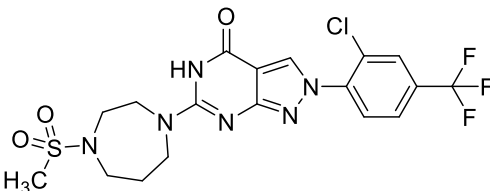
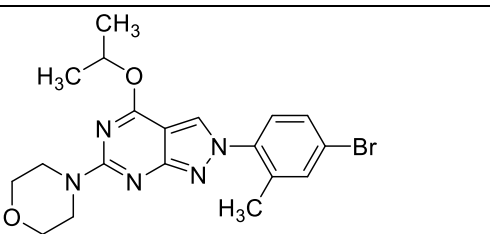
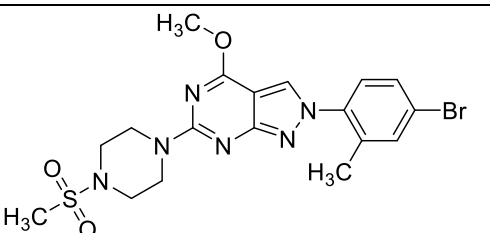
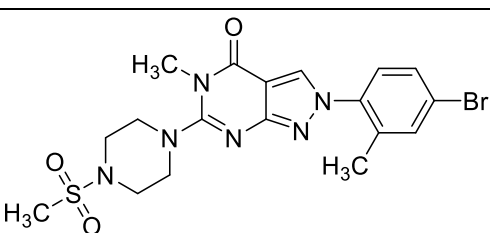
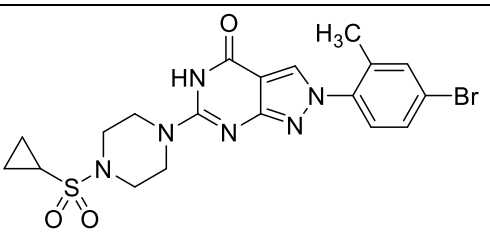
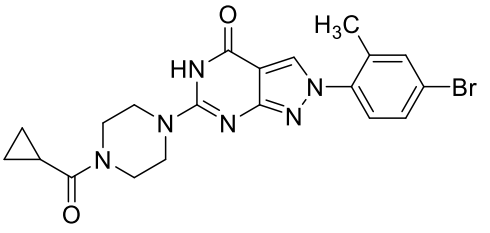
96		
97		
98		
99		
100		
101		
102		
103		

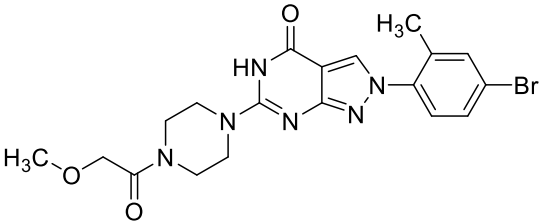
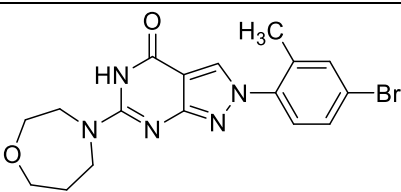
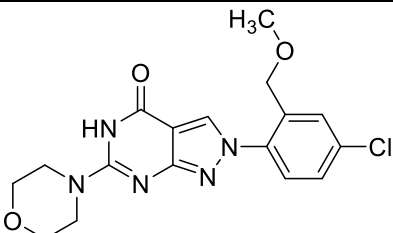
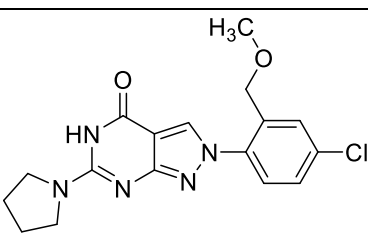
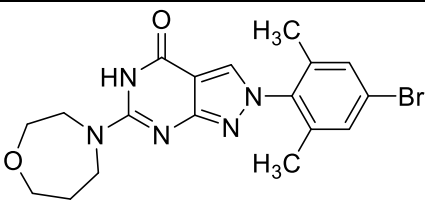
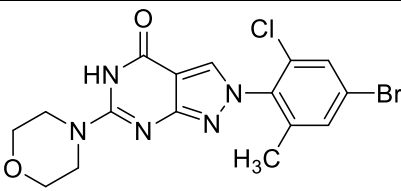
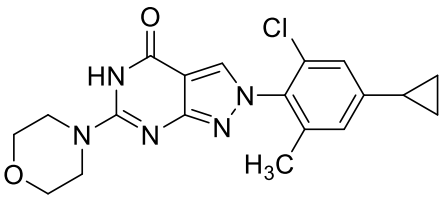
104		
105		
106		
107		Racemato
108		Racemato
109		Racemato
110		Racemato
111		Racemato

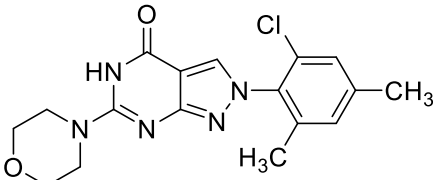
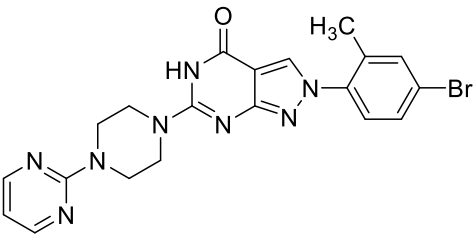
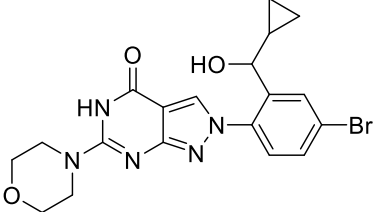
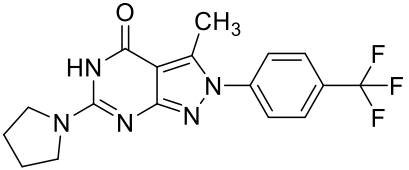
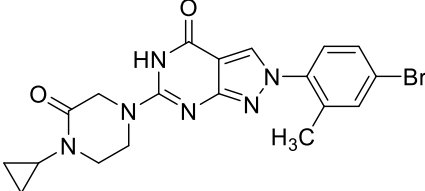
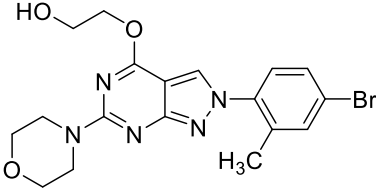
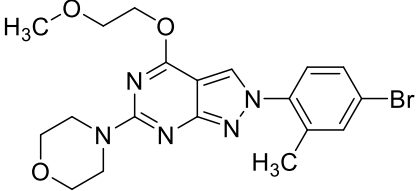
112		Racemato
113		Racemato
114		
115		
116		Racemato
117		Isómero cis
118		

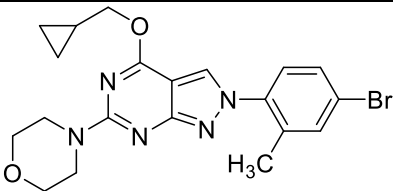
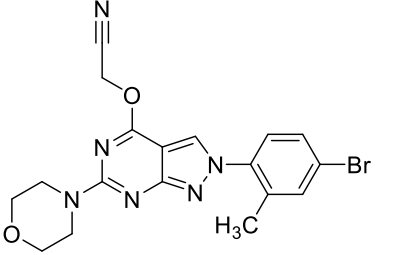
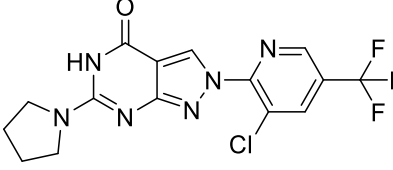
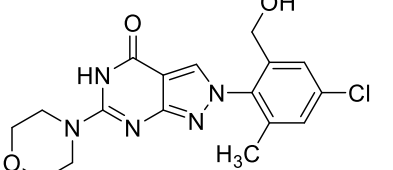
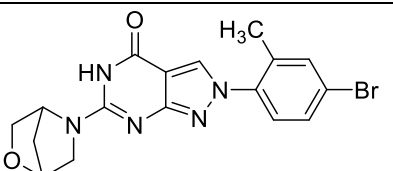
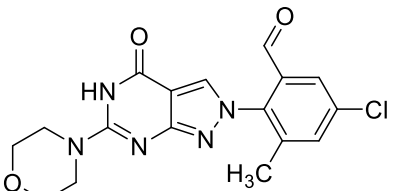
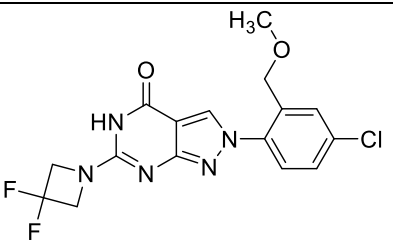
119		
120		
121		
122		
123		
124		
125		
126		

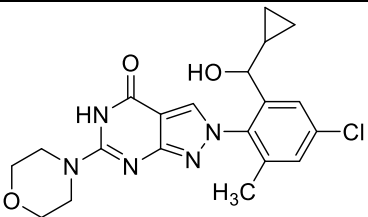
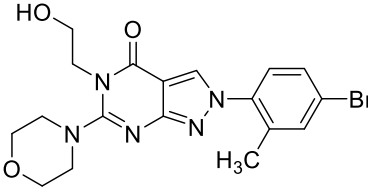
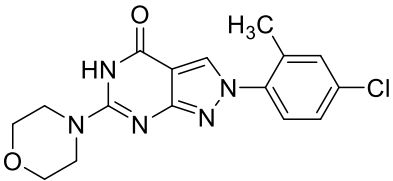
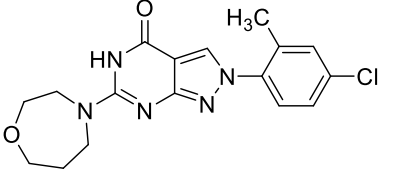
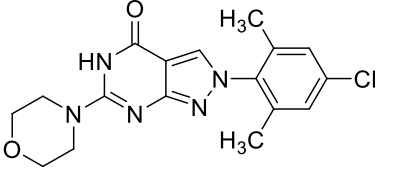
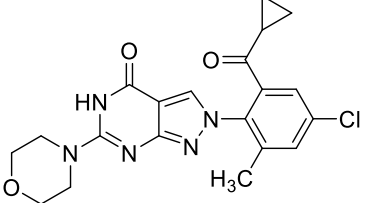
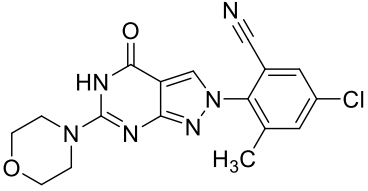
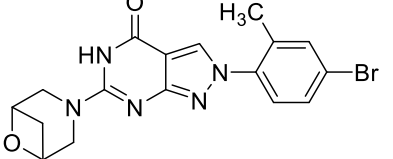
127		
128		
129		
130		Racemato
131		
132		
133		

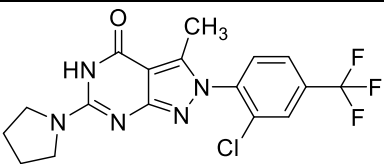
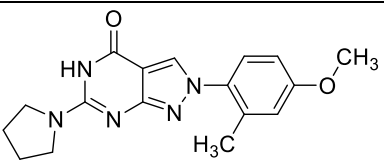
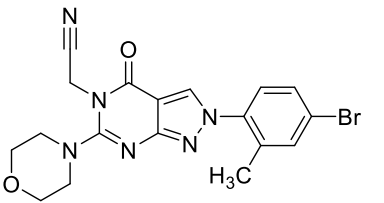
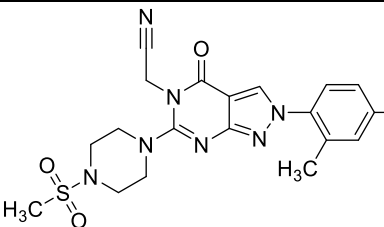
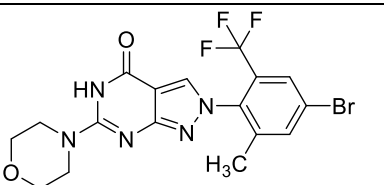
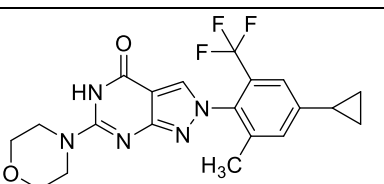
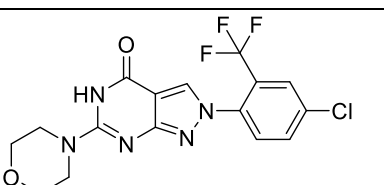
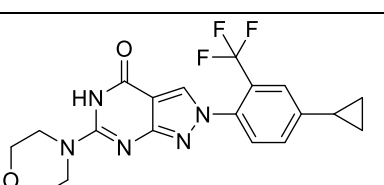
134		
135		
136		
137		
138		
139		
140		

141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		

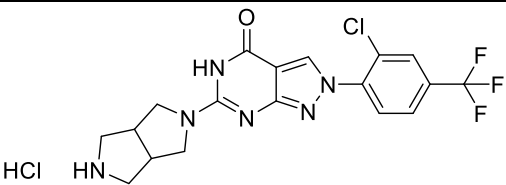
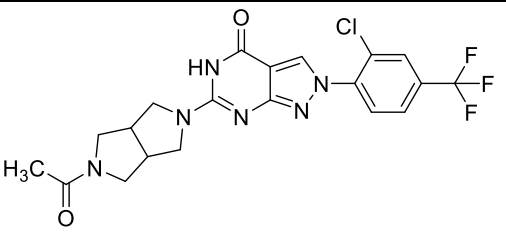
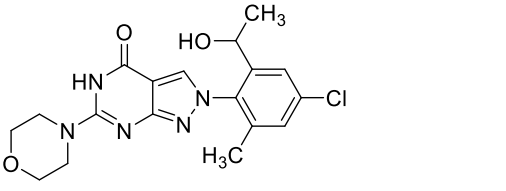
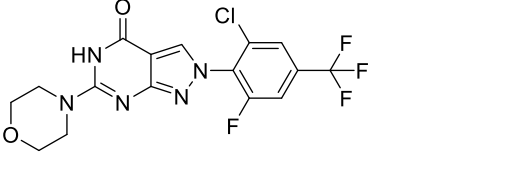
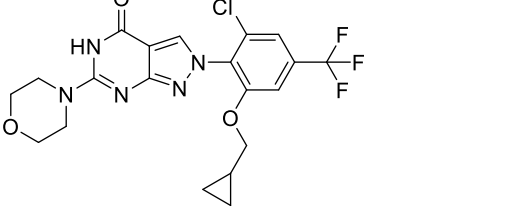
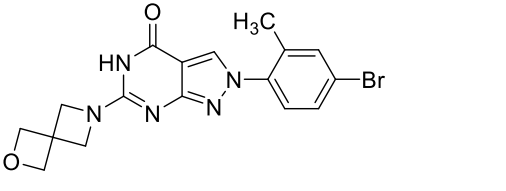
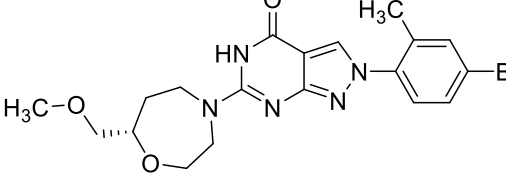
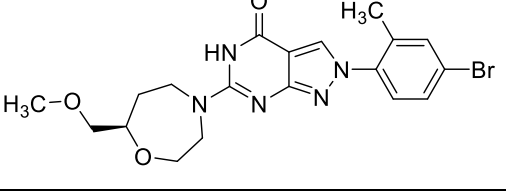
148		
149		
150		Racemato
151		
152		
153		
154		

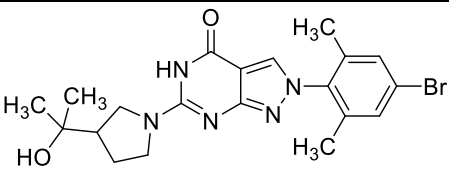
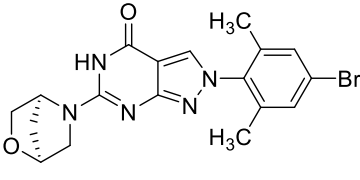
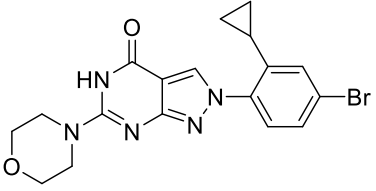
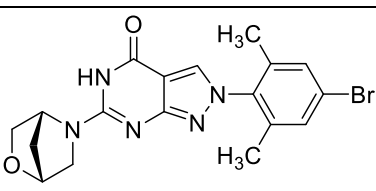
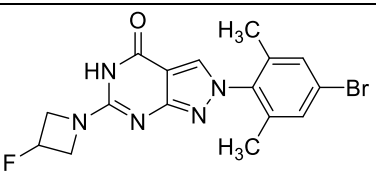
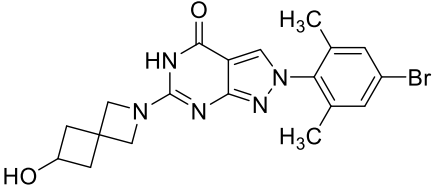
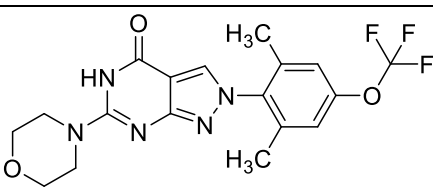
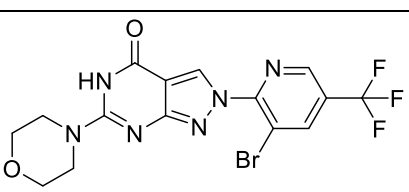
155		
156		
157		
158		
159		Racemato
160		
161		

162		Racemato
163		
164		
165		
166		
167		
168		
169		

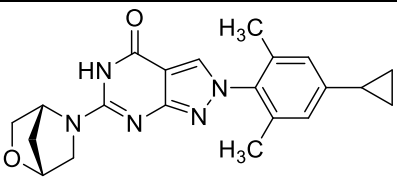
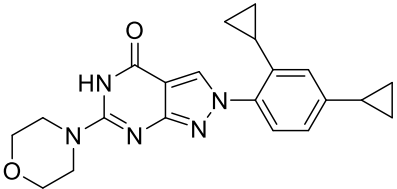
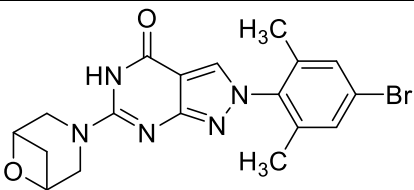
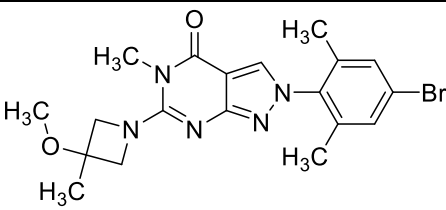
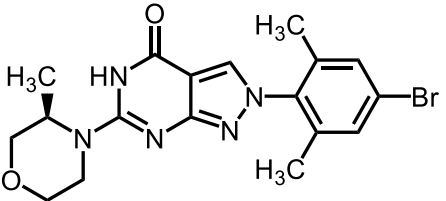
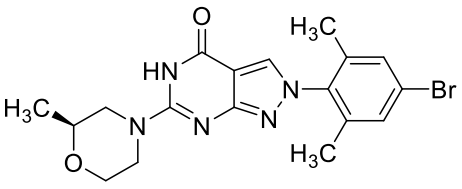
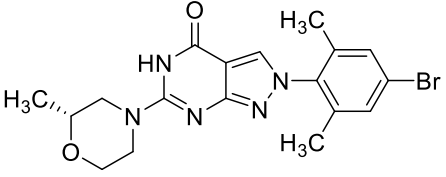
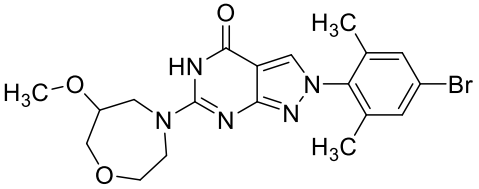
170		
171		
172		
173		
174		
175		
176		
177		

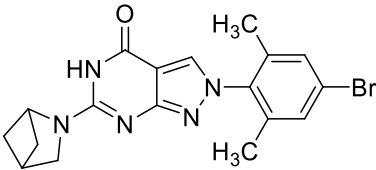
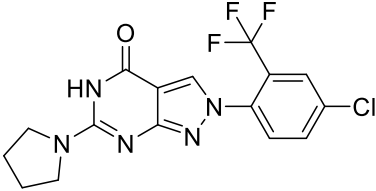
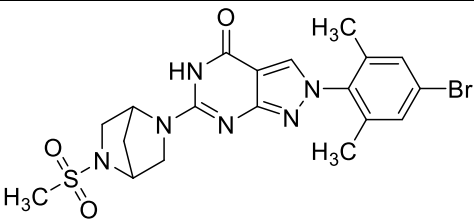
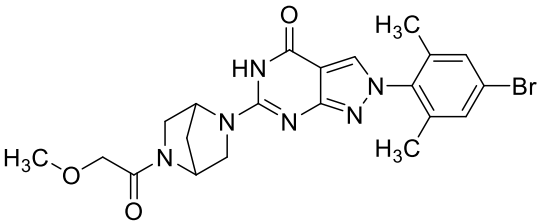
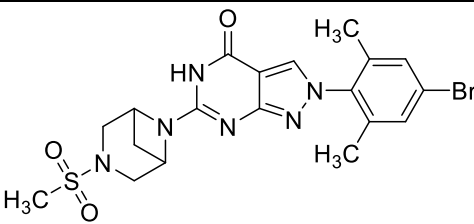
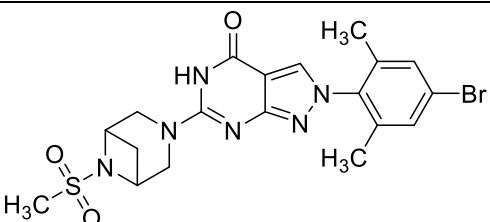
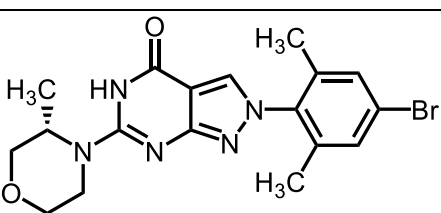
178		Racemato
179		Isómero cis
180		
181		
182		
183		
184		
185		

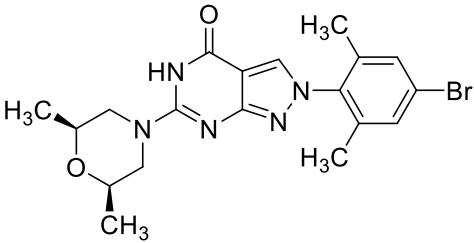
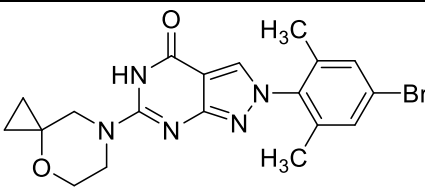
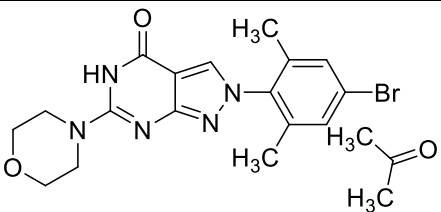
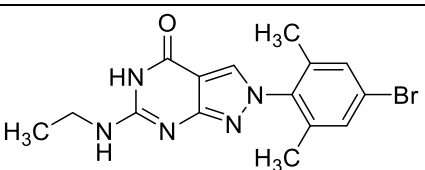
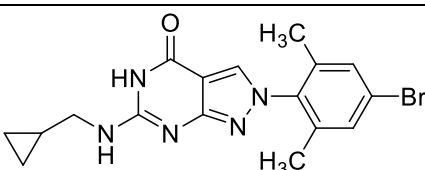
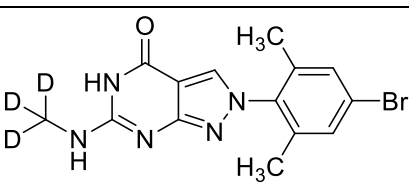
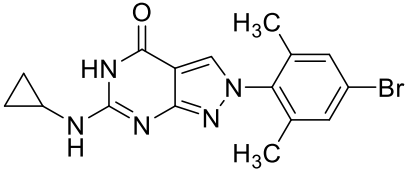
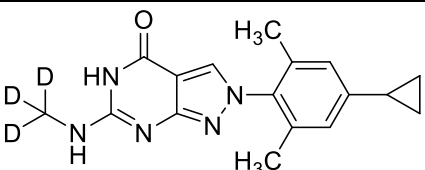
186		Isómero cis
187		Isómero cis
188		Racemato
189		
190		
191		
192		Compuesto ópticamente activo (S)
193		Compuesto ópticamente activo (R)

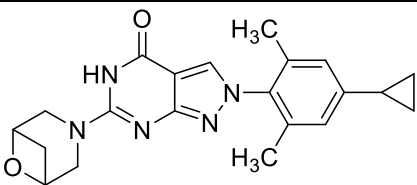
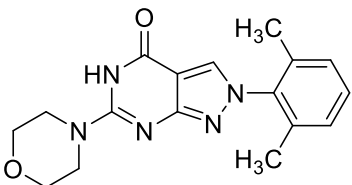
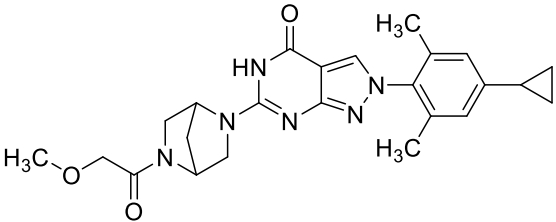
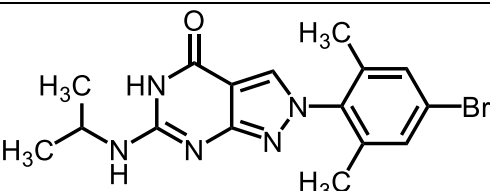
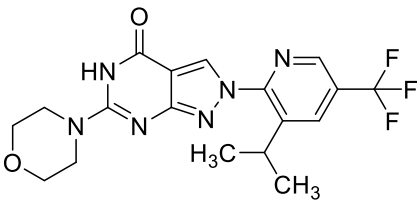
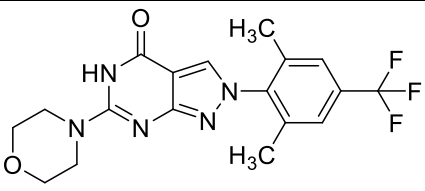
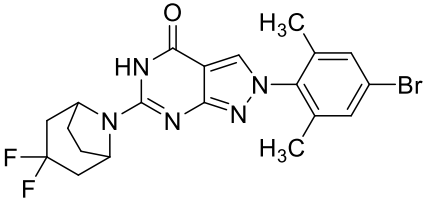
194		Racemato
195		Compuesto ópticamente activo (1S,4S)
196		
197		Compuesto ópticamente activo (1R,4R)
198		
199		
200		
201		

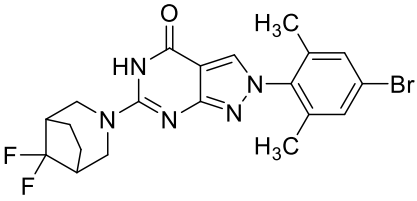
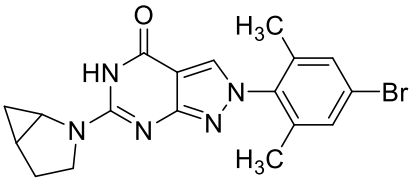
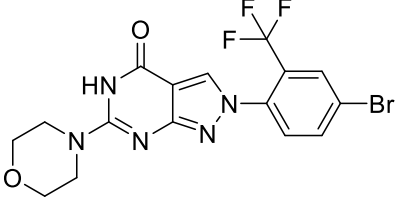
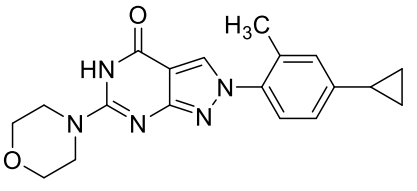
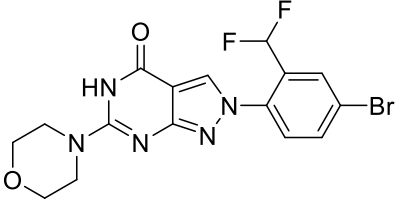
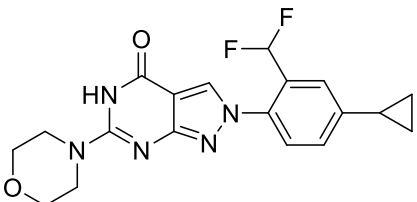
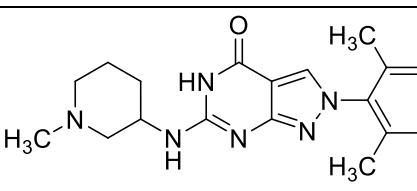
202		
203		
204		
205		
206		
207		Compuesto ópticamente activo (1S,4S)
208		

209		Compuesto ópticamente activo (1R,4R)
210		
211		
212		
213		Compuesto ópticamente activo(R)
214		Compuesto ópticamente activo(S)
215		Compuesto ópticamente activo(R)
216		Racemato

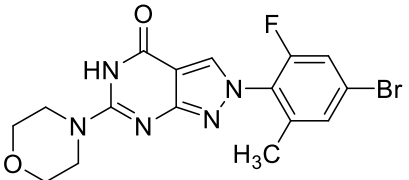
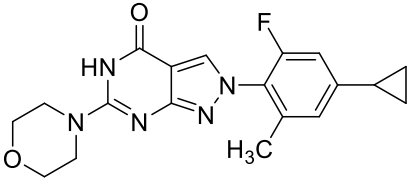
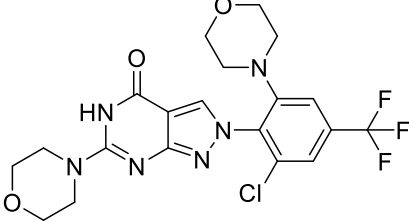
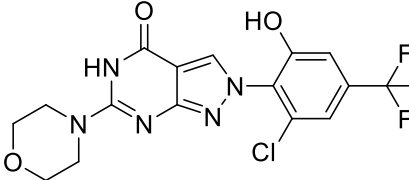
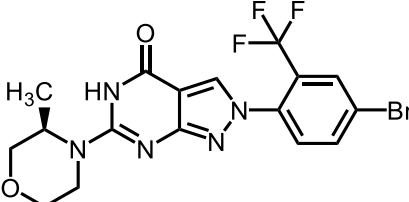
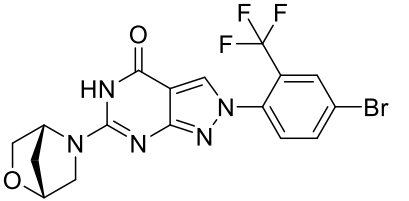
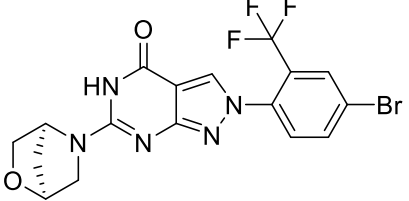
217		Racemato
218		
219		Racemato
220		Racemato
221		
222		
223		Compuesto ópticamente activo (S)

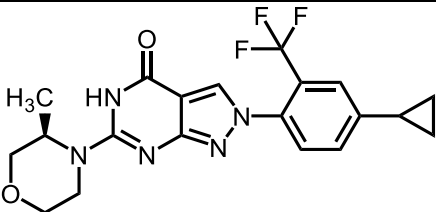
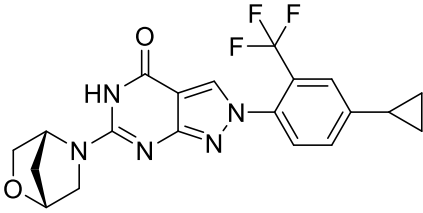
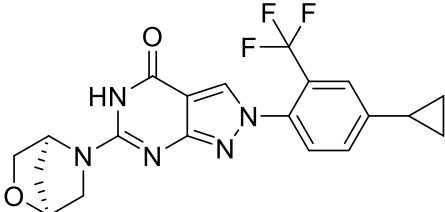
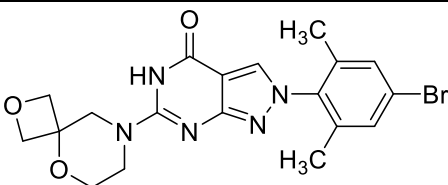
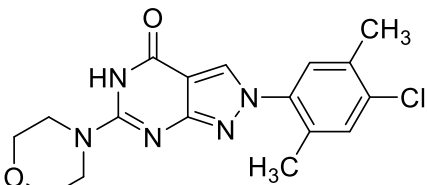
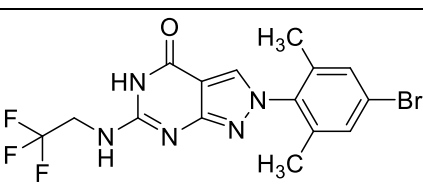
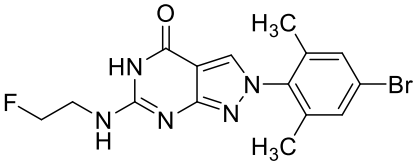
224		Isómero cis
225		
226		
227		
228		
229		
230		
231		

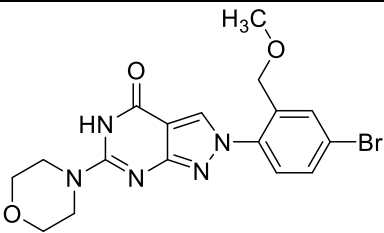
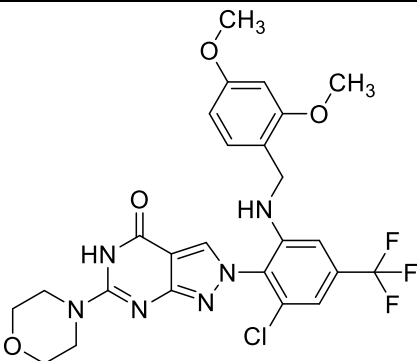
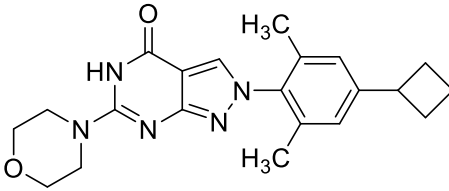
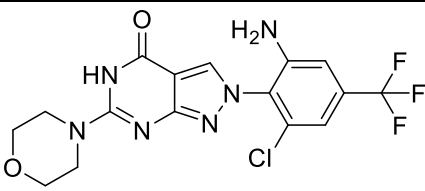
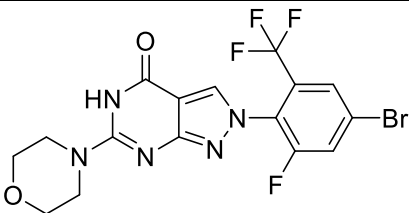
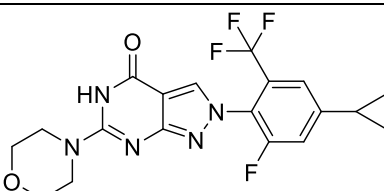
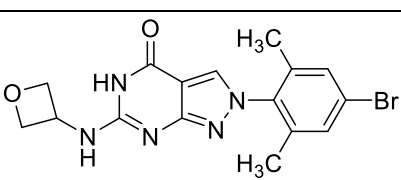
232		
233		
234		Racemato
235		
236		
237		
238		

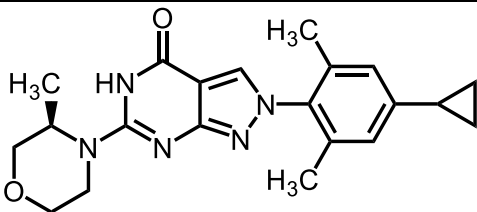
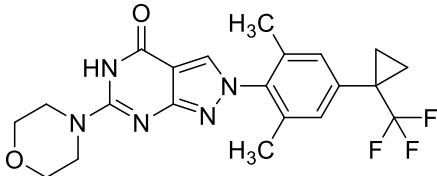
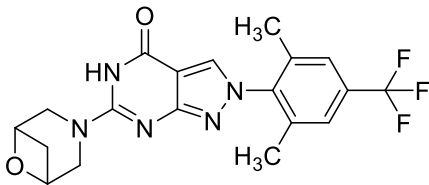
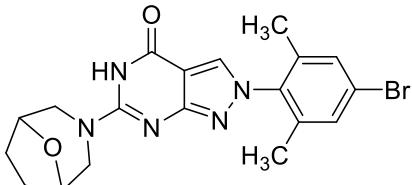
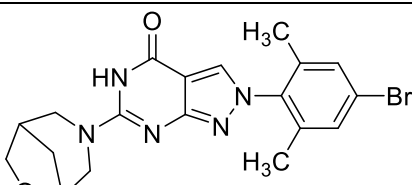
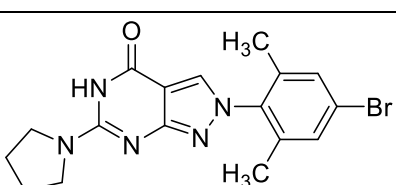
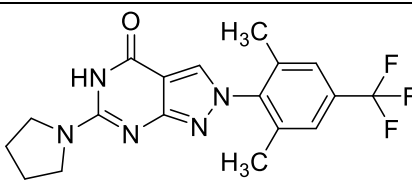
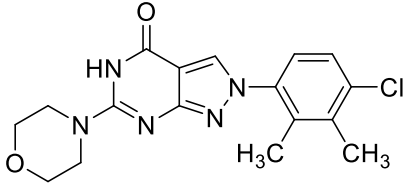
239		
240		Racemato
241		
242		
243		
244		
245		Racemato

246		
247		
248		Racemato
249		Compuesto ópticamente activo (1R,4R)
250		Compuesto ópticamente activo (1S,4S)
251		Compuesto ópticamente activo (R)
252		
253		

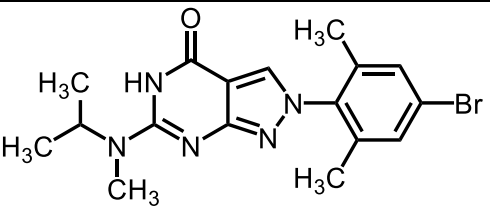
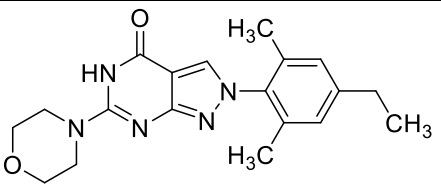
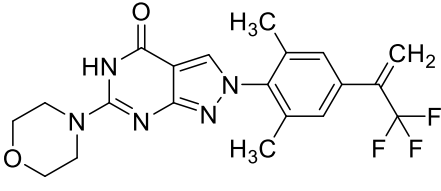
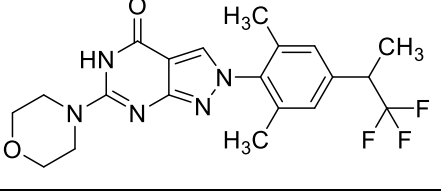
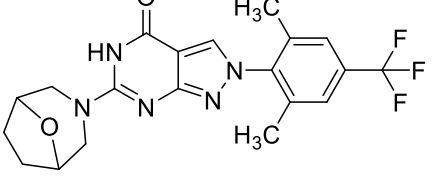
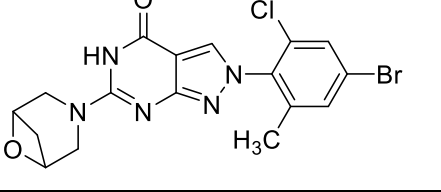
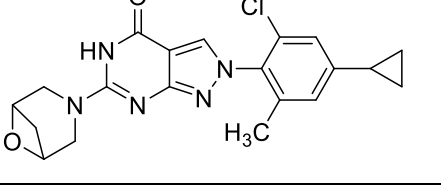
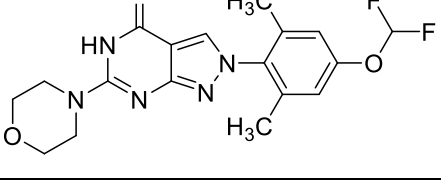
254		
255		
256		
257		
258		Compuesto ópticamente activo (R)
259		Compuesto ópticamente activo (1R,4R)
260		Compuesto ópticamente activo (1S,4S)

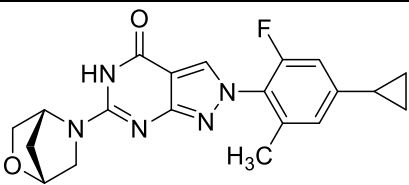
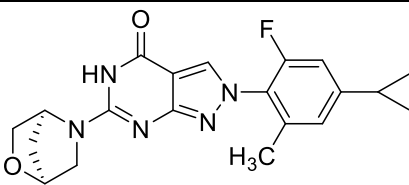
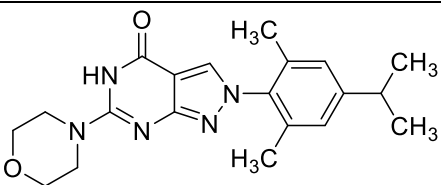
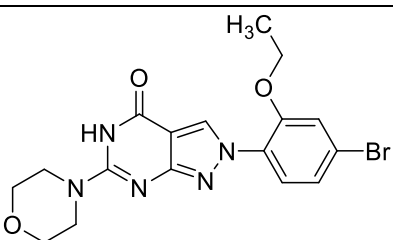
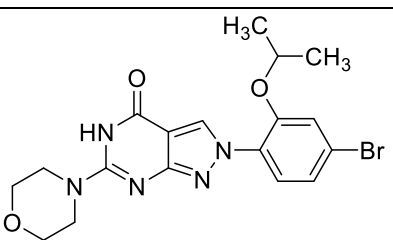
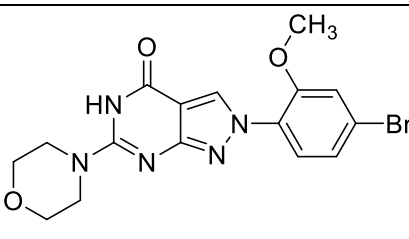
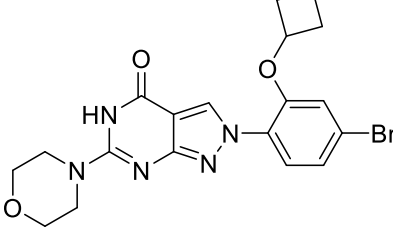
261		Compuesto ópticamente activo (R)
262		Compuesto ópticamente activo (1R,4R)
263		Compuesto ópticamente activo (1S,4S)
264		
265		
266		
267		

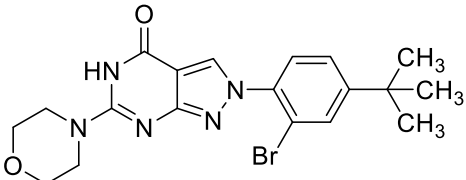
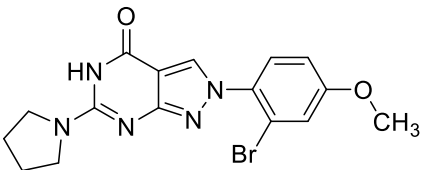
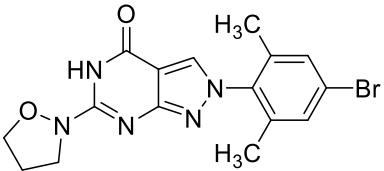
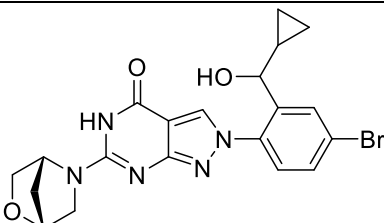
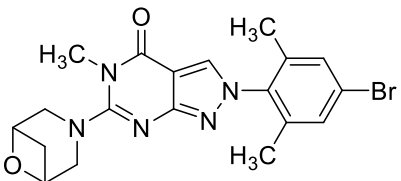
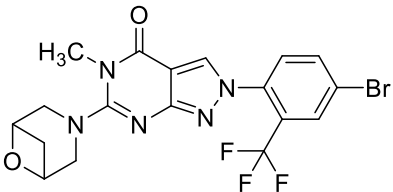
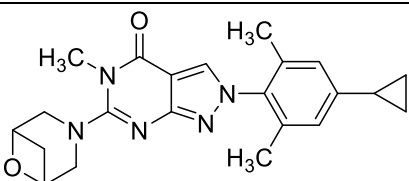
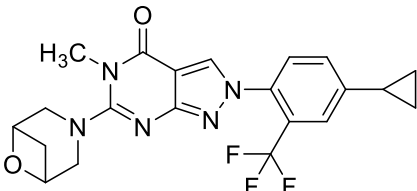
268		
269		
270		
271		
272		
273		
274		

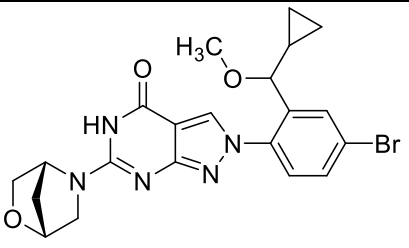
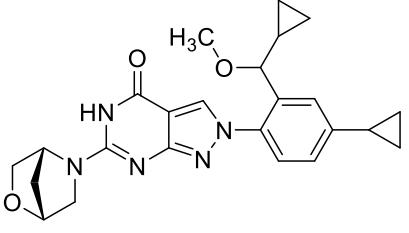
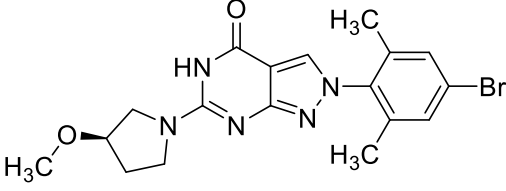
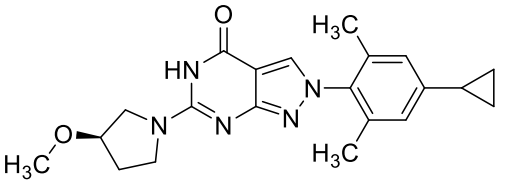
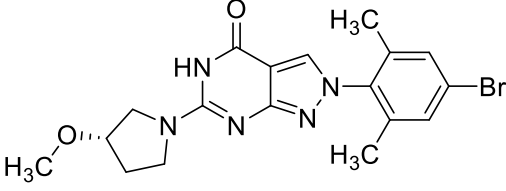
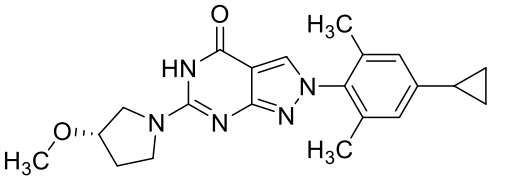
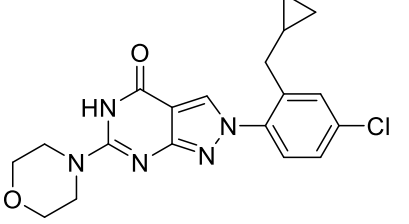
275		Compuesto ópticamente activo (R)
276		
277		
278		
279		Racemato
280		
281		
282		

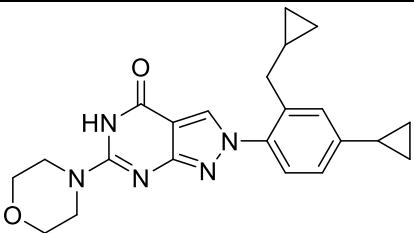
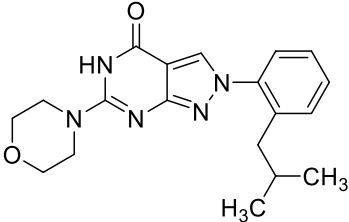
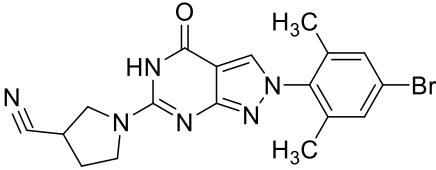
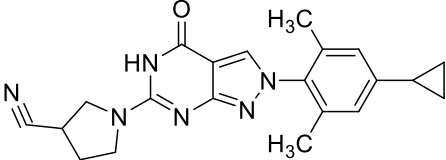
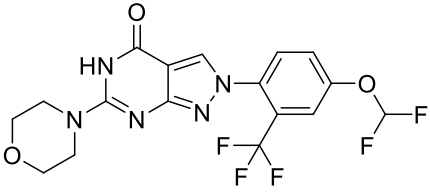
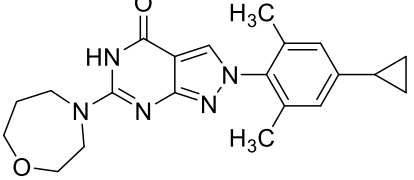
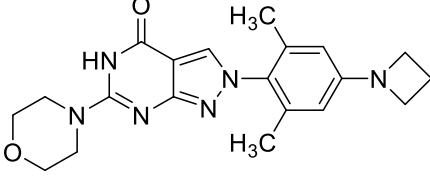
283		
284		Compuesto ópticamente activo (R)
285		Compuesto ópticamente activo (S)
286		
287		Compuesto ópticamente activo (1R,4R)
288		Compuesto ópticamente activo (1S,4S)
289		Racemato
290		Compuesto ópticamente activo (R)

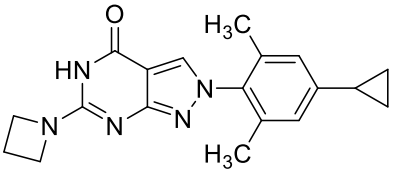
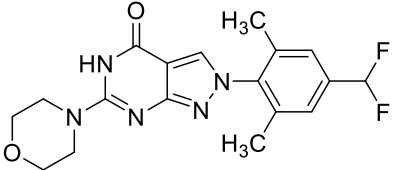
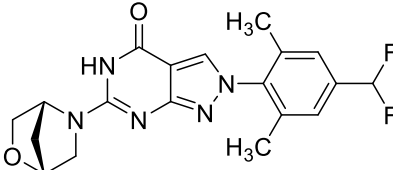
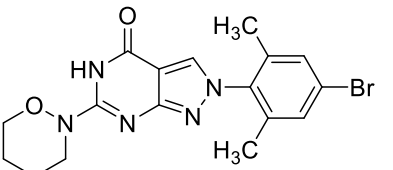
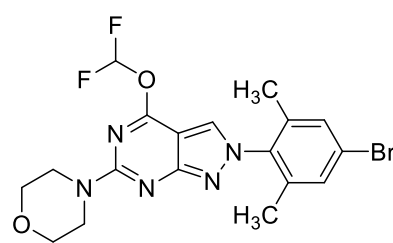
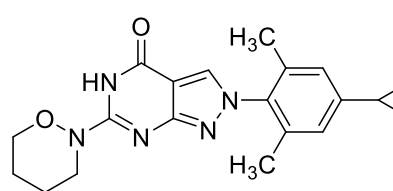
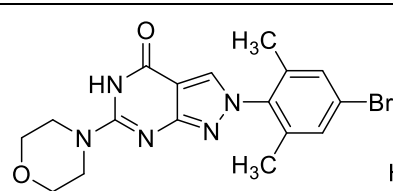
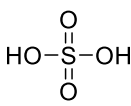
291		
292		
293		
294		Racemato
295		
296		
297		
298		

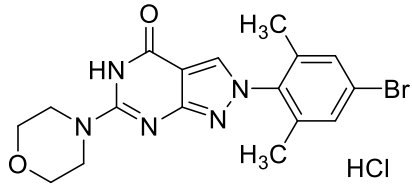
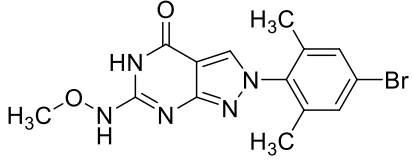
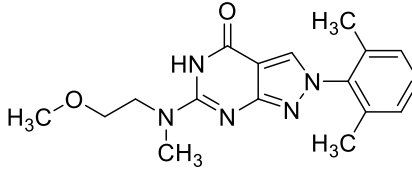
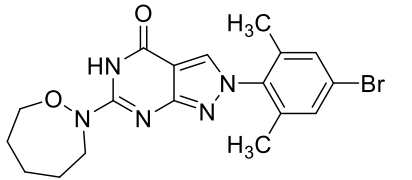
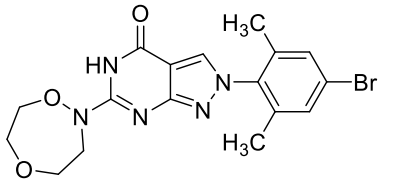
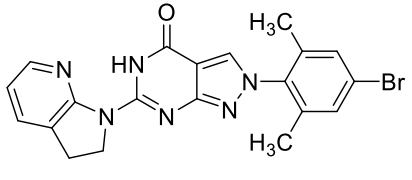
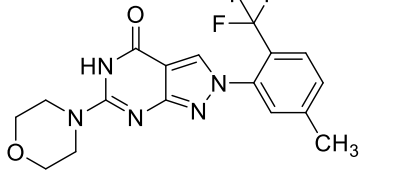
299		Compuesto ópticamente activo (1R,4R)
300		Compuesto ópticamente activo (1S,4S)
301		
302		
303		
304		
305		

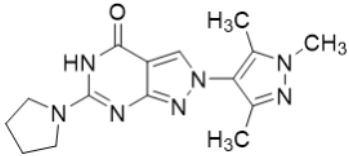
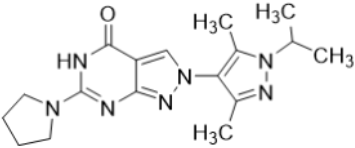
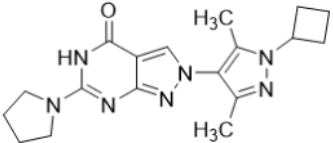
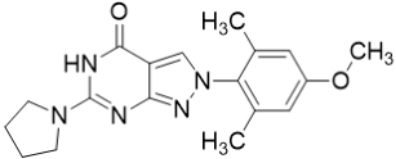
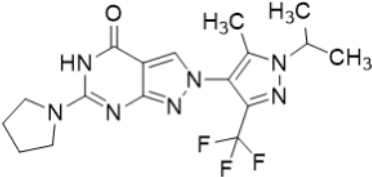
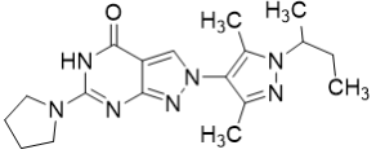
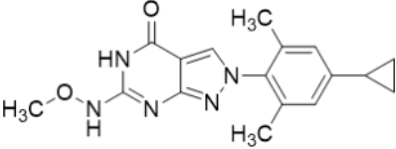
306		
307		
308		
309		Mezcla de diastereóme-ros
310		
311		
312		
313		

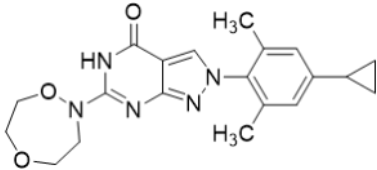
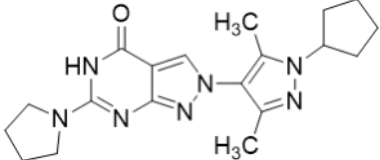
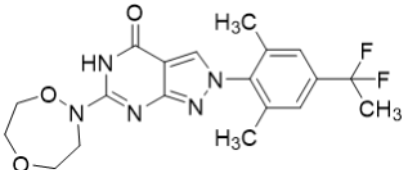
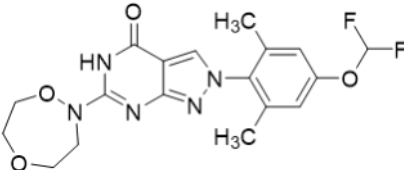
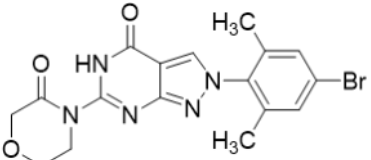
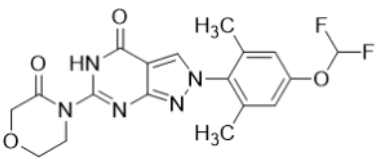
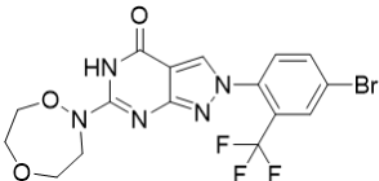
314		Mezcla de diastereóme-ros
315		Mezcla de diastereóme-ros
316		Compuesto ópticamente activo (R)
317		Compuesto ópticamente activo (R)
318		Compuesto ópticamente activo (S)
319		Compuesto ópticamente activo (S)
320		

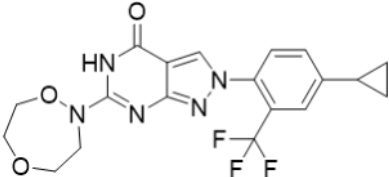
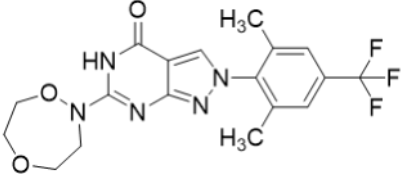
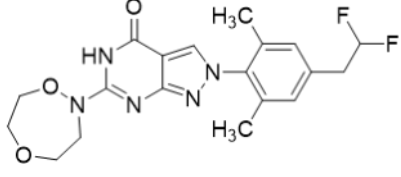
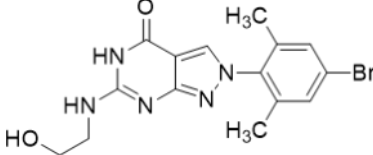
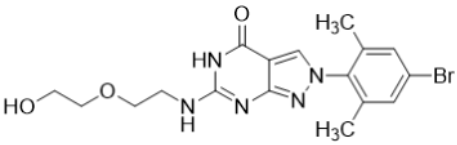
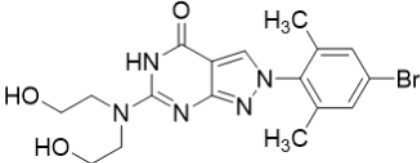
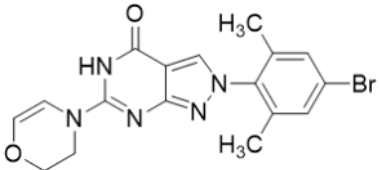
321		
322		
323		Racemato
324		Racemato
325		
326		
327		

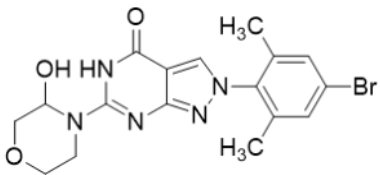
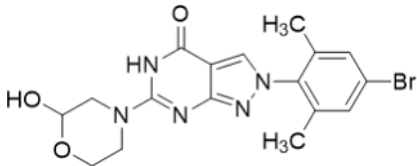
328		
329		
330		Compuesto ópticamente activo (1R,4R)
331		
332		
333		
334	 	

335	 <chem>Cc1cc(Br)cc(C)c1N2C(=O)N=C(N3CCOCC3)N=C2N4C=CC=C4</chem> HCl	
336	 <chem>Cc1cc(Br)cc(C)c1N2C(=O)N=C(N3CCOCC3)N=C2N4C=CC=C4</chem>	
337	 <chem>Cc1cc(Br)cc(C)c1N2C(=O)N=C(N3CCOCC3)N=C2N4C=CC=C4</chem>	
338	 <chem>Cc1cc(Br)cc(C)c1N2C(=O)N=C(N3CCOCC3)N=C2N4C=CC=C4</chem>	
339	 <chem>Cc1cc(Br)cc(C)c1N2C(=O)N=C(N3CCOCC3)N=C2N4C=CC=C4</chem>	
340	 <chem>Cc1cc(Br)cc(C)c1N2C(=O)N=C(N3CCOCC3)N=C2N4C=CC=C4</chem>	
341	 <chem>Cc1cc(Br)cc(C)c1N2C(=O)N=C(N3CCOCC3)N=C2N4C=CC=C4</chem>	

342		
343		
344		
345		
346		
347		Racemato
348		

349		
350		
351		
352		
353		
354		
355		

356		
357		
358		
359		
360		
361		
362		

363		Racemato
364		Racemato

[O 1 2 6]

[Cuadro 2]

Ejemplo N°	¹ H-RMN (400 MHz)	MS (M+H)
1	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11.20 (1H, br s), 8.90 (1H, s), 7.75-7.70 (2H, m), 7.59-7.58 (2H, m), 3.59-3.56 (4H, m), 1.98-1.95 (4H, m).	316
2	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.56 (1H, br s), 9.03 (1H, s), 7.94-7.92 (2H, m), 7.52-7.48 (2H, m), 7.34-7.32 (1H, m), 3.48-3.47 (4H, m), 1.91-1.88 (4H, m).	282
3	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.53 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 7.41-7.32 (4H, m), 3.47-3.46 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m).	296
4	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.66 (1H, br s), 8.62 (1H, s), 7.71-7.62 (2H, m), 7.53-7.51 (2H, m), 3.05 (6H, s).	290
5	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.94 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 7.42-7.32 (4H, m), 3.66-3.64 (4H, m), 3.54-3.52 (4H, m), 2.22 (3H, s).	312
6	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.58 (1H, br s), 8.65 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.48-3.46 (4H, m), 2.35 (3H, s), 1.91-1.87 (4H, m).	364
7	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.72 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 7.42-7.35 (4H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.91 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.74 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.07 (3H, s), 2.24 (3H, s).	376
8	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.58 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.86 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.47-3.46 (4H, m), 1.89-1.88 (4H, m).	350
9	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.61 (1H, br s), 8.61 (1H, s), 7.83-7.79 (1H, m), 7.60-7.58 (3H, m), 3.48-3.46 (4H, m), 1.91-1.87 (4H, m).	366
10	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.62 (1H, br s), 8.65 (1H, s), 7.64-7.61 (1H, m), 7.39-7.37 (2H, m), 3.48-3.46 (4H, m), 1.91-1.87 (4H, m).	318

11	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.52 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.1, 6.9 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.47-3.46 (4H, m), 1.97 (6H, s), 1.90-1.87 (4H, m).	310
12	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.85 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 7.42-7.32 (4H, m), 3.92 (2H, t, J = 13.2 Hz), 3.73 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.55-2.52 (2H, m), 2.22 (3H, s).	332
13	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.53 (1H, s), 7.41-7.36 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.57-3.54 (4H, m), 2.21 (3H, s), 1.93-1.91 (4H, m).	310
14	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.62 (1H, s), 7.39-7.35 (4H, m), 3.47-3.45 (4H, m), 3.38 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.88-1.84 (4H, m).	310
15	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.72 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.42-7.27 (4H, m), 3.68-3.61 (4H, m), 2.33 (3H, s), 1.73-1.66 (6H, m).	310
16	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.82 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.41-7.26 (4H, m), 4.24 (4H, t, J = 7.6 Hz), 2.43 (2H, tt, J = 7.6, 7.6 Hz).	282
17	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.17 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.42-7.27 (4H, m), 4.37-4.28 (1H, m), 4.05-3.97 (2H, m), 3.83-3.74 (2H, m), 3.66-3.57 (1H, m), 3.46-3.37 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.39 (3H, d, J = 6.7 Hz).	326
18	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.64 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.43-7.27 (4H, m), 3.52 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.18 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.77-1.64 (2H, m), 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz).	298
19	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 10.58 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.42-7.28 (5H, m), 3.34-3.24 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.61-1.48 (2H, m), 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz).	284
20	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.62 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.43-7.27 (4H, m), 3.21 (6H, s), 2.33 (3H, s).	270
21	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.68 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.42-7.27 (4H, m), 4.66-4.60 (1H, m), 3.84-3.67 (4H, m), 2.52-2.42 (1H, m), 2.18-2.10 (2H, m).	312

22	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.24 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.44-7.26 (4H, m), 3.69 (4H, t, J = 6.0 Hz), 2.33 (3H, s), 1.93-1.79 (4H, m), 1.67-1.52 (4H, m).	324
23	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.23 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.43-7.27 (4H, m), 5.00-4.89 (1H, m), 2.96 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.7 Hz).	298
24	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.73 (1H, br s), 8.12 (1H, s), 7.45-7.28 (6H, m), 7.24-7.07 (3H, m), 2.24 (3H, s).(-NH)	318
25	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.98 (1H, br s), 8.61 (1H, s), 7.96-7.95 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J = 7.7, 6.6 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.65-3.64 (4H, m), 3.54-3.53 (4H, m).	366
26	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.79 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 7.43-7.35 (4H, m), 3.82 (1H, dd, J = 10.8, 7.1 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 10.8, 5.6 Hz), 3.62-3.55 (3H, m), 2.37-2.29 (2H, m), 2.24 (3H, s).	321
27	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.65 (1H, br s), 8.53 (1H, s), 7.44-7.33 (8H, m), 7.28-7.23 (1H, m), 4.01-4.00 (1H, m), 3.77-3.75 (1H, m), 3.56-3.48 (3H, m), 2.33-2.32 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.07-2.02 (1H, m).	372
28	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.43 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.42-7.27 (4H, m), 4.23-4.16 (1H, m), 3.81-3.64 (4H, m), 3.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.33 (3H, s), 2.27-2.05 (2H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz).	340
29	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11.76 (1H, br s), 8.86 (1H, s), 8.13-8.11 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.57-7.53 (1H, m), 7.22-7.20 (1H, m), 3.78-3.59 (4H, m), 2.00-1.95 (4H, m).	307
30	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.60 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 7.71 (2H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.9, 7.3 Hz), 3.48-3.46 (4H, m), 1.90-1.87 (4H, m).	350
31	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.53 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 7.52-7.46 (2H, m), 7.34-7.31 (2H, m), 3.47-3.46 (4H, m), 2.92-2.85 (1H, m), 1.90-1.87 (4H, m), 1.11 (6H, d, J = 6.9 Hz).	324

32	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.59 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 7.74-7.69 (2H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 3.47-3.46 (4H, m), 1.90-1.87 (4H, m).	334
33	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.43 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.41-7.27 (4H, m), 4.44-4.30 (3H, m), 4.15-4.10 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.33 (3H, s).	312
34	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 11.07 (1H, br s), 8.16 (1H, s), 7.42-7.28 (4H, m), 4.63 (4H, t, J = 11.9 Hz), 2.34 (3H, s).	318
35	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 10.62 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.43-7.28 (5H, m), 3.17-3.11 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.89-1.75 (1H, m), 0.85 (6H, d, J = 6.7 Hz).	298
36	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 10.80 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.48-7.29 (5H, m), 2.94 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.33 (3H, s).	256
37	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.53 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.42-7.26 (4H, m), 3.85-3.69 (3H, m), 3.52 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.32 (3H, s), 2.18-1.97 (3H, m), 1.51 (3H, s).	326
38	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.04 (1H, s), 7.67 (1H, br s), 7.40-7.27 (9H, m), 4.78-4.68 (1H, m), 4.14-4.05 (1H, m), 4.05-3.96 (1H, m), 3.38-3.30 (1H, m), 3.18-3.11 (1H, m), 2.49-2.38 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.23-2.12 (1H, m).	372
39	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.07 (1H, s), 7.66 (1H, br s), 7.42-7.27 (4H, m), 4.02 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.32 (3H, s), 2.20 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.65 (6H, s).	310
40	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.54 (1H, br s), 8.95 (1H, s), 7.81-7.79 (2H, m), 7.31-7.29 (2H, m), 3.48-3.46 (4H, m), 2.33 (3H, s), 1.91-1.87 (4H, m).	296
41	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.45 (1H, br s), 8.53 (1H, s), 7.41-7.32 (4H, m), 4.29-4.27 (1H, m), 3.55-3.41 (4H, m), 3.29 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.94-1.89 (4H, m).	340
42	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.46 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 7.43-7.33 (4H, m), 4.30-4.29 (1H, m), 3.63-3.38 (4H, m), 3.31 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.98-1.86 (4H, m).	340
43	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.55 (1H, br s), 8.98 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.7 Hz),	296

	7.15 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.48-3.46 (4H, m), 2.37 (3H, s), 1.90-1.88 (4H, m).	
44	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.42 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.38-7.33 (4H, m), 6.98 (1H, s), 2.83 (4H, t, J = 7.6 Hz), 2.74 (4H, t, J = 6.8 Hz), 2.20 (3H, s), 1.99-1.97 (4H, m).	398
45	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.51 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.47-3.45 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m).	310
46	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.52 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 7.27-7.18 (3H, m), 3.47-3.46 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.91-1.87 (4H, m).	310
47	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.52 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 7.31-7.30 (1H, m), 7.23-7.20 (2H, m), 3.47-3.45 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m).	310
48	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.58 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.1, 6.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.13-4.12 (1H, m), 3.56-3.46 (6H, m), 2.01-1.98 (8H, m), 1.10 (3H, t, J = 6.9 Hz).	354
49	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.67 (1H, br s), 9.20 (1H, s), 8.17 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.51-3.49 (4H, m), 1.92-1.90 (4H, m).	350
50	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.97 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.1, 6.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.24-4.21 (3H, m), 3.87-3.85 (2H, m), 3.22 (3H, s), 1.96 (6H, s).	326
51	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.03 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.1, 7.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.55-4.52 (1H, m), 4.28 (2H, dd, J = 10.1, 5.9 Hz), 4.14 (2H, q, J = 9.3 Hz), 3.91 (2H, dd, J = 9.9, 3.5 Hz), 1.96 (6H, s).	394
52	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.51 (1H, br s), 8.92 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.47 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.28 (3H, s), 2.24 (3H, br s), 1.89 (4H, s).	310

53	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11.17 (1H, br s), 8.46 (1H, s), 7.33-7.31 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.30 (2H, t, J = 9.0 Hz), 4.05-3.99 (2H, m), 3.66-3.64 (1H, m), 1.96 (6H, s).	364
54	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.77 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.27 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12-4.07 (1H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 3.74-3.66 (3H, m), 3.36 (3H, s), 2.26-2.18 (1H, m), 2.17-2.03 (1H, m), 2.08 (6H, s).	340
55	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.17 (1H, br s), 7.15-7.06 (3H, m), 3.62-3.56 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.05-2.01 (4H, m).	324
56	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.51 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.30-7.25 (1H, m), 7.15-7.06 (2H, m), 4.12-4.07 (1H, m), 3.85-3.79 (1H, m), 3.71-3.64 (3H, m), 3.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.27-2.18 (1H, m), 2.17-2.05 (1H, m).	340
57	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.36 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.29-7.25 (1H, m), 7.15-7.06 (2H, m), 4.21-4.15 (1H, m), 3.79-3.73 (1H, m), 3.71-3.65 (3H, m), 3.52 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.38 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.26-2.16 (1H, m), 2.17-2.06 (1H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz).	354
58	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.86 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.28-7.25 (1H, m), 7.16-7.13 (1H, m), 7.12-7.08 (1H, m), 3.85-3.80 (4H, m), 3.74-3.68 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.27 (3H, s).	326
59	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.80 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.27-7.24 (1H, m), 7.16-7.11 (1H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 4.45-4.38 (2H, m), 4.36-4.30 (1H, m), 4.16-4.10 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.28 (3H, s).	326
60	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 11.23 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.58 (1H, br s), 7.32-7.28 (1H, m), 7.16-7.07 (2H, m), 3.58-3.47 (4H, m), 3.33 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.26 (3H, s).	314
61	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 10.81 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.51-7.27 (5H, m), 3.38-3.29 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.56-1.44 (2H, m), 1.33-1.21 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz).	298
62	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.56 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.68-7.65 (1H, m), 7.58-7.53 (1H, m), 7.42-7.37 (1H, m), 3.52-3.44 (4H, m), 2.25 (3H, s), 1.94-1.87 (4H, m).	374

63	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.50 (1H, br s), 8.34 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.47-3.45 (4H, m), 2.29 (3H, s), 1.92 (6H, s), 1.90-1.87 (4H, m).	324
64	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.54 (1H, br s), 8.95 (1H, s), 7.56 (2H, s), 6.97 (1H, s), 3.47 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.33 (6H, s), 1.91-1.88 (4H, m).	310
65	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 10.49 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.11 (1H, q, J = 4.5 Hz), 2.82 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.34 (3H, s), 2.19 (3H, s).	270
66	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.29 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.18 (3H, s).	312
67	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.23 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.35-7.27 (3H, m), 6.21-6.15 (1H, m), 3.65-3.55 (4H, m), 2.45-2.38 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.27-2.19 (2H, m), 2.09-2.02 (4H, m), 1.84-1.75 (2H, m), 1.71-1.64 (2H, m).	376
68	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.29 (1H, s), 8.03-7.91 (4H, m), 7.64-7.48 (4H, m), 3.66-3.58 (4H, m), 2.12-2.04 (4H, m).	332
69	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 10.19 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.85-3.80 (4H, m), 3.74-3.68 (4H, m), 2.31 (3H, s).	390
70	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.44 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 9.0, 1.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.13-4.06 (1H, m), 3.86-3.78 (1H, m), 3.72-3.63 (3H, m), 3.36 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.28-2.20 (1H, m), 2.17-2.05 (1H, m).	404
71	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.27 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.67-7.56 (3H, m), 3.65-3.58 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.11-2.04 (4H, m).	321
72	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.35 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.25-4.03 (3H, m), 3.80-3.69 (2H, m), 3.55-	434

	3.46 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.28-3.19 (1H, m), 3.06-2.98 (1H, m), 2.31 (3H, s).	
73	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.97 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.53-7.50 (1H, m), 7.47-7.43 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.86-3.77 (4H, m), 3.76-3.59 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.16 (3H, s).	431
74	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.46 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.39-7.33 (5H, m), 7.27-7.26 (1H, m), 6.74 (1H, s), 4.53 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.25 (3H, s).	412
75	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.83 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.41-7.39 (3H, m), 7.35-7.32 (2H, m), 4.88 (4H, s), 2.27 (3H, s).	422
76	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 10.95 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.63 (4H, t, J = 12.0 Hz), 2.33 (3H, s).	396
77	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.64 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 8.51 (1H, dd, J = 2.3, 0.5 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 2.3, 0.7 Hz), 3.48-3.46 (4H, m), 2.48 (3H, s), 1.90-1.88 (4H, m).	375
78	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11.05 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.10 (2H, s), 3.77 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.29-3.28 (2H, m), 2.24 (3H, s).	405
79	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11.19 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.05-4.02 (4H, m), 3.24-3.22 (4H, m), 2.24 (3H, s).	440
80	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 8.49 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.94 (1H, q, J = 4.6 Hz), 3.32 (3H, s), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 2.33 (3H, s), 2.17 (3H, s).	284
81	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.54 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.49 (1H, s), 5.16-5.16 (1H, m), 3.47	336

	(4H, t, J = 6.7 Hz), 2.26 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.91-1.87 (4H, m).	
82	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.53 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.47 (4H, t, J = 6.4 Hz), 2.18 (3H, s), 1.98-1.96 (1H, m), 1.91-1.89 (4H, m), 1.01-0.96 (2H, m), 0.73-0.72 (2H, m).	336
83	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.52 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 3.46 (4H, t, J = 6.6 Hz), 2.96-2.89 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz).	338
84	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.78 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.35-2.34 (7H, m), 2.18 (6H, d, J = 6.0 Hz).	339
85	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.11 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.30-4.22 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.16 (3H, s).	382
86	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.62 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.47-3.46 (4H, m), 1.90-1.87 (4H, m).	384
87	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.57 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 7.51-7.50 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 3.47-3.45 (4H, m), 2.38 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m).	330
88	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.15 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.90-3.85 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.32-3.26 (4H, m), 2.30 (3H, s).	404
89	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7.89 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.08 (3H, s), 3.96-3.91 (4H, m), 3.81-3.76 (4H, m), 2.30 (3H, s).	404
90	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.82 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.86-3.50 (5H, m), 2.39-2.16 (2H, m), 2.25 (3H, s).	399

91	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.79 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.53-7.51 (1H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.30-7.25 (1H, m), 3.90-3.84 (4H, m), 3.40-3.35 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.32 (3H, s).	467
92	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 10.82 (1H, s), 7.99 (1H, s), 6.97 (2H, s), 4.62 (4H, t, J = 12.0 Hz), 2.35 (3H, s), 2.04 (6H, s).	346
93	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.52 (1H, s), 7.92 (1H, s), 6.95 (2H, s), 4.11-4.06 (1H, m), 3.86-3.80 (1H, m), 3.72-3.64 (3H, m), 3.36 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.27-2.18 (1H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 2.04 (6H, s).	354
94	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.94 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 1.96 (6H, s).	404
95	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.55 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 3.47-3.45 (4H, m), 2.24 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m).	330
96	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.92-10.90 (1H, br m), 8.42 (1H, s), 7.03 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.52 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.30 (3H, s), 1.92 (6H, s).	340
97	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.64 (1H, br s), 8.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.88 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 11.4, 2.2 Hz), 7.48-7.45 (1H, m), 3.48-3.46 (4H, m), 1.91-1.88 (4H, m).	334
98	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11.02 (1H, br s), 8.84 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.08 (1H, s), 3.66-3.65 (4H, m), 3.56-3.55 (4H, m), 2.46 (3H, s).	381
99	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11.46 (1H, br s), 8.84 (2H, s), 8.08 (1H, s), 4.49 (4H, t, J = 12.5 Hz), 2.46 (3H, s).	387
100	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.64 (1H, br s), 8.36 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.76-3.71 (6H, m), 3.64-3.63 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.93 (6H, s), 1.88-1.84 (2H, m).	354
101	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.25 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 6.96 (2H, s), 3.73-3.65 (4H, m), 3.61-3.54 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.03 (6H, s), 1.48 (9H, s).	439

102	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.12 (1H, br s), 9.13 (2H, br s), 8.48 (1H, s), 7.05 (2H, s), 3.82-3.76 (4H, m), 3.22-3.14 (4H, m),	339(-HCl)
103	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.95 (1H, s), 7.95 (1H, s), 6.97 (2H, s), 3.89-3.82 (4H, m), 3.48-3.42 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.32-2.23 (1H, m), 2.04 (6H, s), 1.23-1.16 (2H, m), 1.05-0.97 (2H, m).	443
104	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.98 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.49 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.49 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.70-3.63 (4H, m), 3.58-3.53 (4H, m).	406
105	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.45 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.04 (2H, s), 4.71 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.98-3.94 (2H, m), 3.74-3.67 (1H, m), 3.23-3.16 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.94 (6H, s), 1.82-1.74 (2H, m), 1.41-1.36 (2H, m).	354
106	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.62 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.04 (2H, s), 3.91-3.86 (2H, m), 3.47-3.39 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.30-3.24 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.94 (6H, s), 1.89-1.87 (2H, m), 1.47-1.44 (2H, m).	368
107	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.38 (1H, s), 7.04 (2H, s), 4.85 (1H, s), 4.06-4.01 (1H, m), 3.86-3.81 (1H, m), 3.58-3.54 (1H, m), 3.19-3.12 (1H, m), 2.94 (1H, dd, J = 12.7, 8.2 Hz), 2.31 (3H, s), 1.94 (6H, s), 1.85-1.73 (2H, m), 1.43-1.39 (2H, m).	354
108	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.86 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.04 (2H, s), 3.98 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.74-3.73 (1H, m), 3.31-3.25 (3H, m), 3.31 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.94-1.90 (7H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.50-1.42 (2H, m).	368
109	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.48 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.66 (1H, dd, J = 10.5, 7.1 Hz), 3.61-3.56 (1H, m), 3.46-3.41 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J = 10.5, 7.7 Hz), 2.28-2.25 (4H, m), 2.06-2.01 (1H, m), 1.92 (6H, s), 1.55-1.50 (1H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.7 Hz).	338
110	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.33 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.95 (1H, q, J = 4.5 Hz), 7.02 (2H, s), 3.67 (1H, dd, J = 10.8,	381

	8.0 Hz), 3.61-3.58 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J = 10.6, 7.2 Hz), 3.46-3.43 (1H, m), 3.00-2.93 (1H, m), 2.59 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.29 (3H, s), 2.13-1.97 (2H, m), 1.92 (6H, s).	
111	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.60 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.02 (2H, s), 4.27 (1H, dd, J = 10.1, 4.7 Hz), 3.63 (1H, dd, J = 11.1, 6.0 Hz), 3.56-3.51 (2H, m), 3.36 (1H, dd, J = 11.2, 3.6 Hz), 2.29 (3H, s), 2.10-2.06 (1H, m), 1.92 (6H, s), 1.86-1.83 (1H, m), 1.80 (3H, s).	381
112	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.73 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.02 (2H, s), 4.07-4.00 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J = 12.3, 4.9 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 12.3, 8.1 Hz), 3.68-3.65 (1H, m), 3.60-3.54 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.39-2.33 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.92 (6H, s).	402
113	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.32 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.73 (1H, dd, J = 10.4, 6.9 Hz), 3.67-3.65 (1H, m), 3.41-3.38 (1H, m), 3.21-3.19 (1H, m), 2.75-2.67 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.12-2.06 (1H, m), 1.92 (6H, s), 1.76-1.71 (1H, m).	367
114	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.67 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.92-3.90 (2H, m), 3.78-3.76 (2H, m), 2.68-2.66 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.92 (6H, s).	372
115	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.36 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.02 (2H, s), 4.46 (1H, t, J = 5.3 Hz), 4.31-4.26 (2H, m), 3.26 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.84 (2H, td, J = 12.7, 1.6 Hz), 2.30 (3H, s), 1.92 (6H, s), 1.68-1.60 (3H, m), 1.13 (2H, ddd, J = 24.1, 12.1, 3.4 Hz).	368
116	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 8.36 (1H, s), 7.02 (2H, s), 4.26-4.23 (1H, m), 4.14-4.11 (1H, m), 3.31-3.28 (1H, m), 2.91-2.88 (1H, m), 2.68-2.65 (1H, m), 2.50-2.47 (2H, m), 1.93 (6H, s), 1.75-1.72 (1H, m), 1.65-1.62 (2H, m), 1.46-1.43 (1H, m), 1.21-1.18 (1H, m).	368
117	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.60 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.81 (2H, dd, J = 8.7, 6.6 Hz), 3.64 (2H, dd, J = 11.1, 7.6 Hz), 3.53 (2H, dd, J = 8.9, 3.6 Hz), 3.47 (2H, dd,	366

	J = 11.2, 3.1 Hz), 3.00-2.92 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.92 (6H, s).	
118	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.82 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.02 (2H, s), 4.32 (4H, s), 3.49 (4H, t, J = 5.5 Hz), 2.29 (3H, s), 1.92 (6H, s), 1.81 (4H, t, J = 5.4 Hz).	380
119	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.56 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.44 (2H, d, J = 1.2 Hz), 4.29 (1H, s), 3.46 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.25 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m).	320
120	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.51 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.22 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 3.46 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.63 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.19 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m), 1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz).	324
121	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.02 (1H, br s), 8.80 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.66-3.65 (4H, m), 3.56-3.55 (4H, m), 2.58 (3H, s).	381
122	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.04 (1H, br s), 8.88 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.38 (1H, s), 3.65-3.64 (4H, m), 3.58-3.57 (4H, m), 2.60 (3H, s).	381
123	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.49 (1H, br s), 8.89 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.38 (1H, s), 4.49 (4H, t, J = 12.5 Hz), 2.60 (3H, s).	387
124	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.93 (1H, s), 8.42 (1H, s), 6.93 (2H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.9 Hz), 1.98-1.89 (7H, m), 0.98-0.96 (2H, m), 0.77-0.70 (2H, m).	366
125	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.06 (1H, s), 8.44 (1H, s), 6.93 (2H, s), 3.69 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.20 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.92 (3H, s), 1.98-1.88 (7H, m), 1.00-0.95 (2H, m), 0.73-0.71 (2H, m).	443
126	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 7.77 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.56 (8H, s), 2.31 (3H, s), 2.19 (3H, s).	326
127	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.63 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 3.49-3.47 (4H, m), 1.91-1.89 (4H, m).	350

128	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.00 (1H, br s), 8.61 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.65-3.64 (4H, m), 3.55-3.53 (4H, m).	400
129	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.76 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.78-3.74 (4H, m), 3.71-3.70 (2H, m), 3.64-3.62 (2H, m), 1.87-1.86 (2H, m).	414
130	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.98 (1H, s), 8.62 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.41 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.89-4.80 (1H, m), 3.70-3.63 (4H, m), 3.59-3.52 (4H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz).	420
131	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.00 (1H, s), 8.88 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.68-3.63 (4H, m), 3.59-3.53 (4H, m), 2.18 (3H, s).	418
132	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.72 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.70 (1H, t, J = 7.3 Hz), 3.76 (2H, q, J = 6.2 Hz), 3.65 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.55 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.47 (1H, t, J = 5.7 Hz), 3.33-3.26 (2H, m), 1.82 (1H, t, J = 13.8 Hz), 1.73 (1H, t, J = 13.4 Hz), 1.29 (4H, s), 1.20 (5H, s).	513
133	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 8.92 (2H, s), 8.63 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.90 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.72-3.71 (2H, m), 3.29-3.25 (2H, m), 3.20-3.18 (2H, m), 2.06-2.00 (2H, m).	413
134	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.78 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 9.0, 5.2 Hz), 3.82 (1H, t, J = 5.6 Hz), 3.71-3.70 (3H, m), 3.62 (2H, td, J = 11.0, 5.7 Hz), 3.46 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.40 (1H, t, J = 5.6 Hz), 2.00 (1.5H, s), 1.94 (1.5H, s), 1.88-1.86 (1H, m), 1.75-1.69 (1H, m).	455
135	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.81 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.76	491

	(1H, d, J = 8.2 Hz), 3.83 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.77 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.44 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.32-3.29 (2H, m), 2.89 (3H, s), 1.90-1.86 (2H, m).	
136	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 8.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.55-5.49 (1H, m), 3.75-3.66 (8H, m), 2.23 (3H, s), 1.39 (6H, d, J = 6.2 Hz).	432
137	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7.92 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.10-4.09 (7H, m), 3.31-3.30 (4H, m), 2.79 (3H, s), 2.30 (3H, s).	481
138	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.16 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.47-7.45 (1H, m), 7.28 (1H, s), 3.56 (3H, s), 3.44 (8H, s), 2.84 (3H, s), 2.29 (3H, s).	481
139	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11.10 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.72-3.65 (4H, m), 3.31-3.25 (4H, m), 2.69-2.61 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.04-0.91 (4H, m).	493
140	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11.03 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.87-3.47 (8H, m), 2.25 (3H, s), 2.06-1.98 (1H, m), 0.78-0.70 (4H, m).	457
141	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11.02 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.13 (2H, s), 3.65-3.45 (8H, m), 3.30 (3H, s), 2.24 (3H, s).	461
142	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.70 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.82-3.69 (6H, m), 3.67-3.61 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.91-1.83 (2H, m).	404
143	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.94 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.61-7.53 (2H, m), 4.46 (2H, s), 3.70-3.64 (4H, m), 3.58-3.53 (4H, m), 3.27 (3H, s).	376

144	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.60 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.64-7.62 (1H, m), 7.60-7.52 (2H, m), 4.47 (2H, s), 3.52-3.45 (4H, m), 3.28 (3H, s), 1.94-1.87 (4H, m).	360
145	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.67 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.76-3.71 (6H, m), 3.64 (2H, t, J = 5.5 Hz), 1.97 (6H, s), 1.88-1.84 (2H, m).	418
146	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.97 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.03 (3H, s).	426
147	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.94 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 1.6 Hz), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.00-1.97 (4H, m), 1.02-1.00 (2H, m), 0.79-0.77 (2H, m).	386
148	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.95 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.22 (1H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.35 (3H, s), 1.99 (3H, s).	360
149	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.03 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.67 (1H, t, J = 4.6 Hz), 3.86-3.80 (4H, m), 3.71-3.64 (4H, m), 2.25 (3H, s).	467
150	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.97 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.42 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.38 (1H, t, J = 5.6 Hz), 3.69-3.62 (4H, m), 3.58-3.52 (4H, m), 0.99-0.87 (1H, m), 0.38-0.20 (3H, m), 0.03—0.06 (1H, m).	446
151	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.48 (1H, s), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.47-3.45 (4H, m), 2.67 (3H, s), 1.90-1.88 (4H, m).	364
152	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.06 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.14 (2H, s), 3.81-3.79 (2H, m), 3.33-3.30 (2H, m), 2.79-2.74 (1H, m), 2.24 (3H, s), 0.69-0.65 (4H, m).	443

153	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.61 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.7, 2.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.89 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.52 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.79-3.75 (6H, m), 3.68-3.67 (4H, m), 2.23 (3H, s).	434
154	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.65 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.63-4.62 (2H, m), 3.76-3.73 (6H, m), 3.68-3.67 (4H, m), 3.31 (3H, s), 2.23 (3H, s).	448
155	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.66 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.34 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.75-3.74 (4H, m), 3.67-3.66 (4H, m), 2.24 (3H, s), 1.33 (1H, s), 0.61-0.57 (2H, m), 0.41-0.40 (2H, m).	444
156	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7.95 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.12 (2H, s), 3.95-3.93 (4H, m), 3.80-3.79 (4H, m), 2.30 (3H, s).	429
157	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.71 (1H, br s), 8.97 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.82 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.1 Hz), 3.50-3.48 (4H, m), 1.91-1.89 (4H, m).	385
158	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.93 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 7.49-7.42 (2H, m), 5.35 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.16 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.68-3.64 (4H, m), 3.57-3.52 (4H, m), 2.00 (3H, s).	376
159	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.83 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.96 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.79-3.72 (2H, m), 3.52 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.40 (1H, d, J = 10.5 Hz), 2.25 (3H, s), 1.93-1.82 (2H, m).	402
160	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.02 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.5 Hz), 3.70-3.63 (4H, m), 3.59-3.54 (4H, m), 2.15 (3H, s).	374
161	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.42 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.65-7.63 (1H, m), 7.60-7.54 (2H, m), 4.51 (4H, t, J = 12.5 Hz), 4.45 (2H, s), 3.27 (3H, s).	382

162	1H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.26 (1H, br s), 8.01 (1H, s), 7.65-7.55 (1H, m), 7.28-7.26 (1H, m), 3.86-3.78 (4H, m), 3.72-3.63 (5H, m), 2.06 (3H, s), 1.17-1.06 (1H, m), 0.67-0.34 (4H, m).(-OH)	416
163	1H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.16 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.47-7.45 (1H, m), 7.28 (1H, s), 4.35 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.97-3.96 (2H, m), 3.88-3.86 (4H, m), 3.25-3.24 (4H, m), 2.84 (1H, t, J = 5.4 Hz), 2.31 (3H, s).	434
164	1H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.95 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 3.65-3.64 (4H, m), 3.54-3.52 (4H, m), 2.23 (3H, s).	346
165	1H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.70 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 3.76-3.71 (6H, m), 3.63-3.62 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.89-1.83 (2H, m).	360
166	1H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.94 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.35 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 1.96 (6H, s).	360
167	1H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.08-9.00 (1H, br m), 7.96 (1H, s), 7.49-7.47 (1H, m), 7.46-7.44 (1H, m), 3.85-3.80 (4H, m), 3.69-3.65 (4H, m), 1.94-1.86 (1H, m), 1.07-1.01 (2H, m), 0.79-0.73 (2H, m).	414
168	1H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 11.04 (1H, br s), 8.77 (1H, s), 8.16-8.14 (1H, m), 7.99-7.97 (1H, m), 3.70-3.63 (4H, m), 3.60-3.54 (4H, m), 2.13 (3H, s).	371
169	1H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.64 (1H, br s), 8.62 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.68 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.84 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.67 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.16-3.06 (1H, m), 2.26 (3H, s), 1.86 (1H, d, J = 9.0 Hz).	402
170	1H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.46 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.46-3.44 (4H, m), 2.30 (3H, s), 1.88-1.87 (4H, m).	398

171	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.50 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 8.4, 2.9 Hz), 3.79 (3H, s), 3.47-3.45 (4H, m), 2.16 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m).	326
172	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.22 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.27-7.26 (1H, m), 4.95 (2H, s), 3.92-3.91 (4H, m), 3.32-3.31 (4H, m), 2.30 (3H, s).	429
173	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.23 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.49-7.47 (1H, m), 7.26-7.24 (1H, m), 4.94 (2H, s), 3.49-3.47 (7H, m), 2.87 (3H, s), 2.29 (3H, s).	506
174	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.96 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.7 Hz), 1.97 (3H, s).	460
175	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.95 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.4 Hz), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.14-2.08 (1H, m), 1.06 (2H, dt, J = 11.9, 3.2 Hz), 0.83 (2H, dt, J = 8.4, 3.1 Hz).	420
176	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.93 (1H, br s), 8.65 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.69-3.64 (4H, m), 3.58-3.53 (4H, m).	400
177	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.97 (1H, br s), 8.56 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 3.69-3.63 (4H, m), 3.57-3.52 (4H, m), 2.22-2.13 (1H, m), 1.12-1.05 (2H, m), 0.88-0.83 (2H, m).	406
178	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.60 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.11-4.10 (1H, m), 3.53-3.51 (4H, m), 1.98-1.83 (4H, m).	414
179	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.59 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.74-3.70 (2H, m), 3.53-3.48 (2H, m), 4.3-3.36 (2H, m), 3.17-3.15 (2H, m), 2.97-2.93 (2H, m), 1.40 (9H, s).	525
180	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.97 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.47 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.14 (2H, t, J	414

	= 8.2 Hz), 3.72 (2H, dd, J = 9.0, 6.0 Hz), 3.41 (2H, q, J = 5.7 Hz), 2.73-2.70 (1H, m), 1.74 (2H, q, J = 6.7 Hz).	
181	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.21 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.47-5.39 (1H, m), 4.43-4.38 (2H, m), 4.16-4.07 (2H, m).	388
182	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.01 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.71 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.50-4.48 (1H, m), 4.26 (2H, dd, J = 9.3, 6.4 Hz), 3.80 (2H, dd, J = 9.7, 4.5 Hz).	386
183	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.97 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.04 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.00 (4H, d, J = 15.0 Hz), 2.48-2.44 (2H, m), 2.02-1.97 (2H, m).	426
184	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.28 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.37 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.00-3.93 (1H, m), 3.86-3.84 (2H, m), 3.48-3.36 (3H, m), 1.94-1.91 (2H, m), 1.48-1.42 (2H, m).	414
185	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.54 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.48 (2H, s), 6.16-6.13 (1H, m), 2.80 (3H, d, J = 4.6 Hz), 1.96 (6H, s).	348
186	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 9.30-9.20 (2H, m), 8.66 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.68 (2H, dd, J = 11.0, 6.6 Hz), 3.59 (2H, dd, J = 11.8, 3.0 Hz), 3.43-3.37 (2H, m), 3.12-3.04 (4H, m).	425
187	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.68 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.74-3.69 (3H, m), 3.52 (1H, dd, J = 12.1, 7.3 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 11.3, 4.4 Hz), 3.36 (2H, dd, J = 11.0, 5.4 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 12.0, 4.4 Hz), 3.03-3.00 (1H, m), 2.96-2.89 (1H, m), 1.92 (3H, s).	467

188	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.97 (1H, s), 8.64-8.41 (1H, m), 7.53-7.49 (1H, m), 7.44-7.41 (1H, m), 5.44-5.22 (1H, m), 4.43-4.16 (1H, m), 3.69-3.63 (4H, m), 3.58-3.51 (4H, m), 1.96 (3H, s), 1.22-1.08 (3H, m).	390
189	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.04 (1H, br s), 8.75 (1H, s), 8.14-8.13 (2H, m), 3.66-3.65 (4H, m), 3.56-3.55 (4H, m).	418
190	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.96 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.4 Hz), 4.02 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.66-3.65 (4H, m), 3.54-3.53 (4H, m), 1.04-1.02 (1H, m), 0.47-0.42 (2H, m), 0.22-0.20 (2H, m).	470
191	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.05 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.69 (4H, s), 4.22 (4H, s), 2.23 (3H, s).	402
192	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.71 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.56 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.01-3.94 (2H, m), 3.77 (2H, q, J = 5.7 Hz), 3.58-3.56 (3H, m), 3.29-3.25 (5H, m), 2.26 (3H, s), 1.99-1.91 (1H, m), 1.64-1.55 (1H, m).	450
193	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.71 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.56 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.02-3.94 (2H, m), 3.77 (2H, dd, J = 12.4, 5.4 Hz), 3.61-3.53 (3H, m), 3.29-3.25 (5H, m), 2.26 (3H, s), 1.99-1.91 (1H, m), 1.61-1.57 (1H, m).	450
194	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.53 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.37 (1H, s), 3.73-3.65 (1H, m), 3.62-3.54 (1H, m), 3.41-3.27 (2H, m), 2.29-2.18 (1H, m), 1.98 (6H, s), 1.93-1.79 (2H, m), 1.13 (6H, s).	446
195	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.82 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.97 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.80-3.73 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J = 10.3, 1.3 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 10.3, 1.3 Hz), 1.98 (6H, s), 1.94-1.80 (2H, m).	416
196	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.97 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.1 Hz), 3.70-3.64 (4H, m), 3.58-3.52 (4H, m), 1.89-1.81 (1H, m), 0.90-0.82 (2H, m), 0.74-0.68 (2H, m).	416

197	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.82 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.97 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.81-3.72 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J = 10.2, 1.0 Hz), 3.41-3.38 (1H, m), 1.98 (6H, s), 1.93-1.83 (2H, m).	416
198	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.13 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.49 (2H, s), 5.52-5.31 (1H, m), 4.44-4.33 (2H, m), 4.15-4.04 (2H, m), 1.96 (6H, s).	394
199	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.91 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.48 (2H, s), 5.01 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.99-3.96 (5H, m), 2.47-2.43 (2H, m), 1.99-1.96 (8H, m).	432
200	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.96 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.31 (2H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.5 Hz), 2.02 (6H, s).	410
201	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.77-8.74 (2H, m), 8.37 (1H, s), 3.84-3.82 (4H, m), 3.72-3.70 (4H, m).	445
202	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.97 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.38 (1H, s), 3.67-3.66 (4H, m), 3.56-3.54 (4H, m), 3.29 (3H, s), 0.99-0.97 (4H, m).	353
203	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.03 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.50 (2H, s), 3.99 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.86 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.20 (3H, s), 1.97 (6H, s), 1.44 (3H, s).	419
204	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.06 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.69 (4H, s), 4.22 (4H, s), 1.96 (6H, s).	417
205	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.56 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 3.93 (3H, s), 3.47-3.46 (4H, m), 1.90-1.88 (4H, m).	346
206	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.03 (1H, s), 8.72 (1H, s), 7.99-7.96 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.70-3.64 (4H, m), 3.59-3.54 (4H, m).	460
207	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.92 (1H, br s), 7.92 (1H, s), 6.83 (2H, s), 5.15 (1H, s), 4.75 (1H, s), 4.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.65-3.55 (2H, m), 2.16-1.94 (2H, m), 2.03 (6H, s), 1.92-1.83 (1H, m), 1.03-0.96 (2H, m), 0.75-0.70 (2H, m).	378

208	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.00 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37-7.34 (1H, m), 7.26 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 3.70-3.64 (4H, m), 3.58-3.52 (4H, m), 2.15-2.07 (1H, m), 1.10-1.03 (2H, m), 0.84-0.77 (2H, m).	422
209	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.71 (1H, br s), 7.92 (1H, s), 6.83 (2H, s), 5.16 (1H, s), 4.75 (1H, s), 4.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.64-3.53 (2H, m), 2.16-1.94 (2H, m), 2.03 (6H, s), 1.93-1.83 (1H, m), 1.03-0.96 (2H, m), 0.76-0.70 (2H, m).	378
210	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.07 (1H, br s), 8.21 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.79 (1H, s), 3.85-3.80 (4H, m), 3.71-3.63 (4H, m), 1.96-1.81 (2H, m), 1.05-0.98 (2H, m), 0.91-0.84 (2H, m), 0.75-0.63 (4H, m).	378
211	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.65 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.68 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.84 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.67 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.17-3.06 (1H, m), 1.99 (6H, s), 1.86 (1H, d, J = 8.8 Hz).	416
212	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.57 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.32 (3H, s), 3.21 (3H, s), 1.97 (6H, s), 1.46 (3H, s).	433
213	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.79 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.43 (1H, d, J = 4.9 Hz), 3.95 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.67 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 11.1, 2.8 Hz), 3.42 (1H, td, J = 11.7, 2.9 Hz), 3.16 (1H, td, J = 12.8, 3.4 Hz), 1.98 (6H, s), 1.20 (3H, d, J = 6.7 Hz).	419
214	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.33 (1H, s), 7.49 (2H, s), 4.25 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.17 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.85 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.49 (2H, dd, J = 11.2, 9.4 Hz), 2.88 (1H, t, J = 10.9 Hz), 2.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 1.97 (6H, s), 1.12 (3H, d, J = 6.2 Hz). 1 pico perdido (NH)	419
215	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.95 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.20 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.13 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.86 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.50 (2H, t, J = 10.3 Hz),	419

	2.91 (1H, td, J = 12.4, 3.2 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 12.8, 10.3 Hz), 1.97 (6H, s), 1.12 (3H, d, J = 6.2 Hz).	
216	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.68 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.20 (1H, dd, J = 14.3, 5.3 Hz), 4.03 (1H, q, J = 7.2 Hz), 3.84-3.71 (3H, m), 3.61-3.48 (4H, m), 3.31 (3H, s), 1.99 (6H, s).	449
217	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.82 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.49 (2H, s), 4.78 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.45 (2H, s), 2.89 (1H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-1.94 (8H, m), 1.34 (2H, d, J = 2.8 Hz).	402
218	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.64 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.52-3.44 (4H, m), 1.95-1.85 (4H, m).	384
219	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.91 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.98 (1H, s), 4.47 (1H, s), 3.56 (2H, s), 3.45-3.43 (1H, br m), 3.35-3.33 (1H, br m), 3.00 (3H, s), 1.98 (6H, s), 1.93-1.89 (2H, m).	493
220	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.86 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.98-4.92 (1H, br m), 4.79-4.68 (1H, br m), 4.08 (1H, s), 3.95-3.93 (1H, m), 3.58-3.37 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.26 (2H, s), 1.99-1.96 (7H, br m), 1.93-1.84 (3H, m).	487
221	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.26 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.57-4.56 (2H, br m), 3.89-3.86 (2H, br m), 3.43-3.41 (2H, m), 2.69 (4H, s), 1.97 (6H, s), 1.57 (1H, d, J = 8.9 Hz).	493
222	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.70 (1H, br s), 8.47 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.44-4.43 (2H, m), 3.96 (2H, d, J = 11.8 Hz), 3.82 (2H, d, J = 11.8 Hz), 3.08 (3H, s), 2.86-2.84 (1H, m), 1.99 (6H, s), 1.67-1.65 (1H, m).	493
223	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.85 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.39 (1H, s), 3.89 (2H, d, J = 10.2 Hz), 3.68 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.59 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.44 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.18 (1H, t, J = 11.6 Hz), 1.98 (6H, s), 1.21 (3H, d, J = 6.7 Hz).	419

224	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.87 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.20 (2H, d, J = 12.9 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.54-2.51 (2H, m), 1.98 (6H, s), 1.12 (6H, d, J = 6.2 Hz).	433
225	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.89 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.51 (2H, s), 3.73 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.61 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.54 (2H, s), 1.98 (6H, s), 0.72 (2H, t, J = 6.0 Hz), 0.66 (2H, t, J = 5.9 Hz).	431
226	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.95 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.07 (6H, s), 1.96 (6H, s).	404
227	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.37 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.48 (2H, s), 6.18 (1H, t, J = 5.0 Hz), 3.33-3.26 (2H, m), 1.96 (6H, s), 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz).	364
228	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.33 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.48 (2H, s), 6.31 (1H, t, J = 5.2 Hz), 3.14 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.97 (6H, s), 1.06-1.02 (1H, m), 0.46 (2H, dd, J = 13.2, 5.1 Hz), 0.23 (2H, dd, J = 13.2, 5.1 Hz).	390
229	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.58 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.48 (2H, s), 6.15 (1H, s), 1.96 (6H, s).	351
230	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.44 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.49 (2H, s), 6.75 (1H, s), 2.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 1.97 (6H, s), 0.71-0.68 (2H, m), 0.49-0.45 (2H, m).	376
231	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.50 (1H, s), 8.33 (1H, s), 6.90 (2H, s), 6.10 (1H, s), 1.91-1.85 (7H, m), 0.96-0.91 (2H, m), 0.72-0.68 (2H, m).	313
232	1H-RMN (CDCl3) δ : 8.89 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 6.83 (2H, s), 4.77 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.98-3.87 (4H, m), 3.36-3.29 (1H, m), 2.04 (6H, s), 1.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 1.93-1.84 (1H, m), 1.03-0.97 (2H, m), 0.76-0.70 (2H, m).	378
233	1H-RMN (CDCl3) δ : 9.82 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.32-7.24 (1H, m), 7.16 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.86-3.80 (4H, m), 3.75-3.70 (4H, m), 2.08 (6H, s).	326
234	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.82 (1H, s), 8.36 (1H, s), 6.92 (2H, s), 4.97-4.92 (1H, br m), 4.78-4.68 (1H, br m), 4.08 (1H, s), 3.96-3.91 (1H, m), 3.56-3.41 (4H, m), 3.31-3.26	449

	(3H, m), 1.94-1.84 (9H, m), 0.99-0.95 (2H, m), 0.73-0.70 (2H, m).	
235	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.00 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 7.50 (2H, s), 6.13 (1H, br s), 4.02 (1H, dd, J = 13.0, 6.5 Hz), 1.99 (6H, s), 1.18 (6H, d, J = 6.5 Hz).	376
236	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 8.84 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.43 (1H, s), 3.66-3.65 (5H, m), 3.59-3.58 (4H, m), 1.23 (6H, d, J = 7.2 Hz).	409
237	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.98 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 7.66 (2H, s), 3.66-3.65 (4H, m), 3.54-3.53 (4H, m), 2.06 (6H, s).	394
238	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 8.52 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.78 (2H, s), 2.17-2.13 (4H, m), 1.96-1.91 (10H, m).	465
239	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.97 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.16 (2H, d, J = 12.7 Hz), 3.21 (2H, d, J = 13.4 Hz), 2.40 (2H, s), 1.98 (6H, s), 1.81-1.79 (2H, m), 1.68-1.67 (2H, m).	465
240	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.83 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.51 (2H, s), 3.80-3.77 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J = 20.3, 9.0 Hz), 2.14-2.12 (1H, m), 2.01-1.98 (7H, m), 1.74-1.66 (1H, m), 0.72-0.62 (2H, m).	401
241	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.99 (1H, br s), 8.65 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.69-3.63 (4H, m), 3.58-3.53 (4H, m).	444
242	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.92 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 3.65-3.64 (4H, m), 3.52-3.51 (4H, m), 2.16 (3H, s), 1.97-1.93 (1H, m), 1.00-0.95 (2H, m), 0.73-0.70 (2H, m).	352
243	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.94 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.96-7.93 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, t, J = 54.4 Hz), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.5 Hz).	426
244	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.99 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.54-7.51 (2H, m), 7.37-7.06 (2H, m), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz),	388

	3.54 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.14-2.08 (1H, m), 1.05-1.03 (2H, m), 0.79-0.77 (2H, m).	
245	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.33 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.48 (2H, s), 6.53-6.47 (1H, m), 4.04-3.94 (1H, m), 2.36-2.18 (3H, m), 2.16 (3H, s), 1.71-1.55 (2H, m), 1.49-1.45 (2H, m).	431
246	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.84 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.54 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.35 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.19 (3H, s), 1.96 (6H, s).	419
247	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.47 (1H, s), 7.50 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.33 (3H, s), 2.86 (3H, d, J = 4.4 Hz), 1.97 (6H, s).	363
248	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.81 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.20 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.99 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.3, 3.0 Hz), 3.80 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 11.8, 2.8 Hz), 3.43 (1H, td, J = 11.8, 2.5 Hz), 3.16 (1H, td, J = 12.9, 3.7 Hz), 1.98 (6H, s), 1.79-1.66 (2H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz).	433
249	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.85 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.67 (2H, s), 4.98 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.77 (2H, dd, J = 12.6, 7.1 Hz), 3.53 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.41 (1H, d, J = 10.2 Hz), 2.08 (6H, s), 1.87 (2H, dd, J = 20.6, 9.0 Hz).	406
250	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.86 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.67 (2H, s), 4.98 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.77 (2H, dd, J = 12.6, 7.3 Hz), 3.52 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.41 (1H, d, J = 9.9 Hz), 2.08 (6H, s), 1.87 (2H, dd, J = 21.4, 9.8 Hz).	406
251	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.89 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.68 (2H, s), 4.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.93-3.87 (2H, m), 3.68 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 11.4, 2.9 Hz), 3.44 (1H, td, J = 12.0, 3.2 Hz), 3.19 (1H, dt, J = 18.0, 6.5 Hz), 2.08 (6H, s), 1.21 (3H, d, J = 6.7 Hz).	408
252	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.43 (1H, s), 7.50 (2H, s), 6.37 (1H, s), 3.13-3.11 (2H, m), 1.98 (6H, s), 1.89-1.82 (1H, m), 0.92 (6H, d, J = 6.6 Hz).	390

253	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.34 (1H, s), 6.79 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.66-3.65 (4H, m), 3.54-3.53 (4H, m), 1.94 (6H, s).	356
254	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.98 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 7.70-7.69 (1H, m), 7.57 (1H, s), 3.65-3.64 (4H, m), 3.54-3.53 (4H, m), 2.11 (3H, s).	408
255	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.96 (1H, br s), 8.53 (1H, s), 7.00-6.97 (2H, m), 3.65-3.64 (4H, m), 3.53-3.52 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.00-1.96 (1H, m), 1.03-0.98 (2H, m), 0.78-0.76 (2H, m).	370
256	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.99 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.41 (1H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.3 Hz), 3.45-3.39 (4H, m), 2.75 (4H, t, J = 4.3 Hz).	485
257	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.41 (1H, s), 10.96 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.27 (1H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz).	416
258	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.91 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.40 (1H, dt, J = 6.8, 2.9 Hz), 3.94-3.86 (2H, m), 3.68 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 11.5, 2.9 Hz), 3.44 (1H, ddd, J = 12.8, 11.0, 2.8 Hz), 3.19 (1H, ddd, J = 12.8, 12.8, 3.5 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.8 Hz).	458
259	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.89 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.97 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.77 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.52 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.40 (1H, d, J = 10.8 Hz), 1.90 (1H, d, J = 10.0 Hz), 1.85 (1H, d, J = 10.0 Hz).	456
260	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.90 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.97 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.77 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.52 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.40 (1H, d, J = 10.8 Hz), 1.90 (1H, d, J = 10.0 Hz), 1.85 (1H, d, J = 10.0 Hz).	456
261	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.88 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, dd,	420

	J = 8.3, 1.5 Hz), 4.39 (1H, dt, J = 6.5, 3.0 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 12.9, 2.6 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 11.7, 3.5 Hz), 3.68 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 11.5, 3.0 Hz), 3.44 (1H, ddd, J = 11.7, 11.7, 2.6 Hz), 3.18 (1H, ddd, J = 12.9, 12.9, 3.5 Hz), 2.21-2.14 (1H, m), 1.20 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.12-1.05 (2H, m), 0.88-0.82 (2H, m).	
262	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.86 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 4.96 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.52 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.39 (1H, d, J = 10.5 Hz), 2.21-2.13 (1H, m), 1.90 (1H, d, J = 10.0 Hz), 1.84 (1H, d, J = 10.0 Hz), 1.12-1.05 (2H, m), 0.88-0.82 (2H, m).	418
263	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.85 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 4.96 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.52 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.39 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.21-2.13 (1H, m), 1.90 (1H, d, J = 10.5 Hz), 1.84 (1H, d, J = 10.5 Hz), 1.12-1.06 (2H, m), 0.88-0.82 (2H, m).	418
264	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.21 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.45 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.66 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.49 (2H, t, J = 4.7 Hz), 1.98 (6H, s).	447
265	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.92 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.47 (1H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.35 (3H, s), 2.21 (3H, s).	360
266	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.53 (1H, s), 7.51 (2H, s), 6.82 (1H, s), 4.23-4.21 (2H, br m), 1.99 (6H, s).	416
267	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.52 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.50 (2H, s), 6.52 (1H, s), 4.64 (1H, t, J = 5.0 Hz), 4.52 (1H, t, J = 5.0 Hz), 3.67-3.64 (1H, m), 3.60-3.58 (1H, m), 1.98 (6H, s).	380
268	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.00 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.51	420

	(1H, d, J = 8.2 Hz), 4.46 (2H, s), 3.67-3.66 (4H, m), 3.56-3.55 (4H, m), 3.27 (3H, s).	
269	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.00 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.09-7.08 (2H, m), 6.90 (1H, s), 6.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 8.7, 1.5 Hz), 6.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.22 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.79 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.2 Hz).	565
270	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.92 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.07 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.53-3.50 (5H, m), 2.29-2.27 (2H, m), 2.12-2.07 (2H, m), 1.99-1.96 (7H, m), 1.83-1.81 (1H, m).	380
271	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.97 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.06 (1H, s), 5.86 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.3 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.6 Hz).	415
272	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.05 (1H, br s), 8.67 (1H, s), 8.35 (1H, dd, J = 8.9, 1.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.9 Hz), 3.68-3.64 (4H, m), 3.59-3.54 (4H, m).	462
273	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.00 (1H, br s), 8.66 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 10.9, 1.6 Hz), 3.70-3.63 (4H, m), 3.59-3.50 (4H, m), 2.25-2.17 (1H, m), 1.16-1.09 (2H, m), 0.95-0.89 (2H, m).	424
274	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.34 (1H, s), 7.50 (3H, s), 5.10-5.08 (1H, br m), 4.18-4.16 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J = 9.8, 5.3 Hz), 3.91 (1H, dd, J = 9.4, 5.5 Hz), 3.52-3.50 (2H, m), 1.99 (6H, s).	390
275	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.82 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.93 (2H, s), 4.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.89 (2H, d, J = 11.1 Hz), 3.68 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 11.6, 2.1 Hz), 3.44 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.20-3.17 (1H, m), 1.93 (7H, s), 1.21 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.97 (2H, q, J = 6.3 Hz), 0.72 (2H, q, J = 4.9 Hz).	380
276	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.95 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.35 (2H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.3 Hz), 1.99 (6H, s), 1.37 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.18-1.16 (2H, m).	434

277	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.64 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.68 (2H, s), 4.68 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.85 (2H, d, J = 12.9 Hz), 3.68 (2H, d, J = 12.3 Hz), 3.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 2.09 (6H, s), 1.87 (1H, d, J = 9.0 Hz).	406
278	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.81 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.87 (2H, d, J = 12.7 Hz), 3.05 (2H, d, J = 10.9 Hz), 1.97 (6H, s), 1.80 (4H, s).	432
279	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.60 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.34 (1H, s), 4.07 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.94 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.71-3.70 (1H, m), 3.18 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.98 (1H, d, J = 12.9 Hz), 2.59 (1H, s), 1.98 (6H, s), 1.83-1.80 (2H, m).	432
280	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.56 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.50 (2H, s), 3.48 (4H, s), 1.98 (6H, s), 1.90 (4H, s).	390
281	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.60 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.67 (2H, s), 3.48 (4H, t, J = 6.6 Hz), 2.08 (6H, s), 1.90 (4H, t, J = 6.6 Hz).	378
282	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.98 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.66 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.5 Hz), 2.39 (3H, s), 2.09 (3H, s).	360
283	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.91 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.51 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 13.5 Hz), 3.74 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.54-2.47 (2H, m), 1.97 (6H, s).	424
284	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.50 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.31 (1H, s), 3.63 (1H, dt, J = 13.0, 4.9 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 17.8, 8.3 Hz), 1.99 (8H, s), 1.90 (1H, s), 1.63 (1H, s), 1.17 (3H, d, J = 6.7 Hz).	404
285	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.49 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.31 (1H, s), 3.63 (1H, s), 3.37 (1H, dd, J = 17.8, 8.6 Hz), 1.99 (8H, s), 1.90 (1H, s), 1.64 (1H, s), 1.17 (3H, d, J = 6.9 Hz).	404
286	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.52 (1H, s), 8.35 (1H, s), 6.92 (2H, s), 3.47 (4H, t, J = 6.2 Hz), 1.91 (11H, d, J = 12.9	350

	Hz), 0.97 (2H, q, J = 6.6 Hz), 0.72 (2H, dd, J = 10.9, 4.6 Hz).	
287	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.83 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.96 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.77-3.74 (2H, m), 3.51 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.40 (1H, d, J = 9.6 Hz), 2.01-1.98 (4H, m), 1.89-1.84 (2H, m), 1.06-1.00 (2H, m), 0.80-0.78 (2H, m).	398
288	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.82 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.97 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.78-3.75 (2H, m), 3.53-3.50 (1H, m), 3.41-3.38 (1H, m), 2.01-1.99 (4H, m), 1.90-1.83 (2H, m), 1.05-1.00 (2H, m), 0.79 (2H, dt, J = 8.4, 3.3 Hz).	398
289	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.70 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.51 (2H, s), 3.85-3.77 (2H, m), 3.67 (1H, t, J = 10.2 Hz), 3.55-3.51 (1H, m), 3.25 (1H, d, J = 12.0 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 11.0, 6.1 Hz), 1.99 (6H, s), 0.95 (1H, q, J = 6.6 Hz), 0.70-0.68 (1H, m).	416
290	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.88 (1H, s), 8.42 (1H, s), 6.93 (2H, s), 4.59 (1H, s), 4.32 (0.5H, d, J = 16.0 Hz), 4.18 (0.5H, d, J = 12.9 Hz), 4.05-4.03 (0.5H, m), 3.85 (0.5H, d, J = 9.5 Hz), 3.72 (0.5H, d, J = 13.9 Hz), 3.38 (0.5H, d, J = 13.4 Hz), 3.31-3.30 (0.5H, m), 3.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.06 (0.5H, t, J = 12.4 Hz), 2.89 (0.5H, d, J = 13.9 Hz), 2.73-2.71 (0.5H, m), 2.08 (1.5H, s), 2.02 (1.5H, s), 1.93 (7H, s), 1.15 (1.5H, d, J = 7.6 Hz), 1.07 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 0.98 (2H, d, J = 8.3 Hz), 0.72 (2H, d, J = 5.1 Hz).	421
291	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.55 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.81-4.74 (1H, m), 2.87 (3H, s), 1.98 (6H, s), 1.13 (6H, d, J = 6.0 Hz).	392
292	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 10.94 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.07 (2H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.95 (6H, s), 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz).	354

293	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 8.37 (1H, s), 7.36 (2H, s), 6.16 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.02 (6H, s). 1 pico perdido (NH).	420
294	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.96 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.28 (2H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.67 (4H, t, J = 4.3 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.3 Hz), 2.00 (6H, s), 1.48 (3H, d, J = 7.2 Hz).	422
295	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.83 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.68 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.88 (2H, d, J = 11.8 Hz), 3.06 (2H, d, J = 12.3 Hz), 2.07 (6H, s), 1.81 (4H, s).	420
296	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.69 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.68-4.67 (2H, m), 3.84 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.67 (2H, d, J = 12.6 Hz), 3.13-3.09 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.87-1.85 (1H, m).	436
297	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.65 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.7 Hz), 4.68-4.66 (2H, m), 3.84 (2H, d, J = 12.4 Hz), 3.67 (2H, d, J = 12.3 Hz), 3.12-3.09 (1H, m), 2.01-2.00 (4H, m), 1.87-1.85 (1H, m), 1.04-1.02 (2H, m), 0.81-0.79 (2H, m).	398
298	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.94 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.07 (2H, s), 3.66-3.64 (4H, m), 3.54-3.52 (4H, m), 1.97 (6H, s).	392
299	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.83 (1H, s), 8.52 (1H, s), 6.99 (2H, dd, J = 8.9, 2.0 Hz), 4.96 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.76 (2H, dd, J = 12.1, 7.7 Hz), 3.52 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.40 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.07 (2H, s), 2.01-1.97 (2H, m), 1.87 (2H, dd, J = 21.5, 8.8 Hz), 1.03-1.01 (2H, m), 0.78 (2H, dt, J = 8.6, 3.3 Hz).	382
300	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.83 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.99 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.96 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.76 (2H, dd, J = 11.3, 8.1 Hz), 3.52 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 2.07 (3H, s), 2.01-1.97 (1H, m), 1.87 (2H, dd, J = 22.3, 9.4 Hz), 1.05-1.00 (2H, m), 0.78 (2H, dt, J = 8.5, 3.2 Hz).	382

301	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.94 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.11 (2H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.93-2.86 (1H, m), 1.96 (6H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz).	368
302	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.12 (1H, br s), 8.75 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.23-7.18 (2H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.85-3.80 (4H, m), 3.71-3.65 (4H, m), 1.48 (3H, t, J = 7.0 Hz).	420
303	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.13 (1H, br s), 8.73 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.22-7.18 (2H, m), 4.70-4.60 (1H, m), 3.85-3.80 (4H, m), 3.72-3.66 (4H, m), 1.39 (6H, d, J = 6.0 Hz).	434
304	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.96 (1H, s), 8.69 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 3.94 (3H, s), 3.69-3.64 (4H, m), 3.58-3.53 (4H, m).	406
305	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.33 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.79-4.70 (1H, m), 3.86-3.80 (4H, m), 3.73-3.66 (4H, m), 2.58-2.47 (2H, m), 2.30-2.18 (2H, m), 1.98-1.85 (1H, m), 1.81-1.69 (1H, m).	446
306	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.85 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.66 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.7 Hz), 1.33 (9H, s).	434
307	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.57 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 3.85 (3H, s), 3.48 (4H, t, J = 6.7 Hz), 1.90 (4H, t, J = 6.6 Hz).	392
308	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.04 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.33 (2H, s), 4.06-3.98 (4H, m), 2.43-2.32 (2H, m), 2.04 (6H, s).	390
309	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.86 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.46-5.38 (1H, m), 4.97 (1H, s), 4.66 (1H, s), 4.45-4.36 (1H, m), 3.80-3.72 (2H, m), 3.52 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 1.94-1.82 (2H, m), 0.99-0.90 (1H, m), 0.36-0.20 (3H, m), 0.03—0.06 (1H, m).	458

310	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.63 (1H, s), 7.52 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.84 (2H, d, J = 12.7 Hz), 3.69 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.45 (3H, s), 3.06 (1H, dd, J = 14.8, 6.2 Hz), 2.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 1.98 (6H, s).	432
311	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.77 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.60 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.87 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.70 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.44 (3H, s), 3.06 (1H, dd, J = 15.4, 7.1 Hz), 2.04 (1H, d, J = 8.6 Hz).	470
312	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.55 (1H, s), 6.94 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.83 (2H, d, J = 12.9 Hz), 3.69 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.45 (3H, s), 3.06 (1H, dd, J = 14.8, 6.0 Hz), 2.08 (1H, d, J = 7.4 Hz), 1.94-1.92 (7H, m), 0.98 (2H, ddd, J = 9.5, 5.4, 2.9 Hz), 0.73 (2H, dt, J = 8.5, 3.2 Hz).	392
313	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.69 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 4.60 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.85 (2H, d, J = 11.8 Hz), 3.69 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.44 (3H, s), 3.06 (1H, dd, J = 14.8, 6.7 Hz), 2.20-2.16 (1H, m), 2.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 1.12-1.07 (2H, m), 0.86 (2H, dt, J = 8.6, 3.4 Hz).	432
314	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.75-8.64 (1H, m), 8.11 (1H, s), 7.85-7.82 (1H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.26-7.22 (1H, m), 5.12-5.07 (1H, m), 4.78-4.74 (1H, m), 4.08-4.03 (1H, m), 3.93-3.86 (2H, m), 3.63-3.52 (2H, m), 3.27 (1,5H, s), 3.25 (1,5H, s), 2.06-1.95 (2H, m), 1.13-0.99 (1H, m), 0.62-0.53 (1H, m), 0.44-0.34 (2H, m), 0.10—0.01 (1H, m).	472
315	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.63-8.54 (1H, m), 8.08 (1H, s), 7.39-7.37 (1H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 7.06-7.02 (1H, m), 5.12-5.06 (1H, m), 4.77-4.72 (1H, m), 4.09-4.03 (1H, m), 3.92-3.87 (1H, m), 3.84-3.77 (1H, m), 3.63-3.49 (2H, m), 3.25 (1,5H, s), 3.23 (1,5H, s), 2.05-1.95 (3H, m), 1.14-1.01 (3H, m), 0.91-0.75 (3H, m), 0.61-0.51 (1H, m), 0.42-0.31 (2H, m).	434

316	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.62 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 7.48 (2H, s), 4.03-4.01 (1H, m), 3.57-3.47 (4H, m), 3.30 (3H, s), 2.02-1.96 (8H, m).	418
317	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.58 (1H, br s), 8.34 (1H, s), 6.91 (2H, s), 4.03-4.01 (1H, m), 3.56-3.47 (4H, m), 3.24 (3H, s), 1.98-1.92 (9H, m), 0.97-0.94 (2H, m), 0.72-0.68 (2H, m).	380
318	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.62 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 7.48 (2H, s), 4.03-4.01 (1H, m), 3.60-3.45 (4H, m), 3.24 (3H, s), 2.02-1.96 (8H, m).	418
319	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.57 (1H, s), 8.34 (1H, s), 6.91 (2H, s), 4.02-4.01 (1H, m), 3.60-3.40 (4H, m), 3.24 (3H, s), 2.00-1.97 (2H, m), 1.93-1.90 (7H, m), 0.97-0.94 (2H, m), 0.71-0.69 (2H, m).	380
320	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.41 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.59-7.57 (1H, m), 7.33-7.26 (2H, m), 3.86-3.80 (4H, m), 3.72-3.66 (4H, m), 2.54 (2H, d, J = 6.7 Hz), 0.91-0.78 (1H, m), 0.55-0.49 (2H, m), 0.12-0.06 (2H, m).	386
321	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8.67 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.26-7.20 (2H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 3.85-3.80 (4H, m), 3.68-3.62 (4H, m), 2.52 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.03-1.90 (1H, m), 1.08-0.99 (2H, m), 0.89-0.72 (3H, m), 0.50-0.42 (2H, m), 0.10-0.02 (2H, m).	392
322	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.95 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.47-7.36 (4H, m), 3.67 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.52-2.51 (2H, m), 1.58-1.52 (1H, m), 0.69 (6H, d, J = 6.7 Hz).	354
323	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.82 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.51 (2H, s), 3.82 (1H, dd, J = 10.6, 7.2 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 10.8, 5.4 Hz), 3.61-3.56 (3H, m), 2.36-2.20 (2H, m), 1.98 (6H, s).	415
324	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.80 (1H, s), 8.41 (1H, s), 6.93 (2H, s), 3.82 (1H, dd, J = 10.9, 7.2 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 11.0, 5.9 Hz), 3.65-3.51 (3H, m), 2.28 (2H, dtd, J = 44.4,	375

	13.1, 6.9 Hz), 1.96-1.90 (7H, m), 0.97 (2H, ddd, J = 9.5, 5.2, 3.1 Hz), 0.72 (2H, dt, J = 8.6, 3.2 Hz).	
325	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.01 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.61-7.41 (2H, m), 3.66 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.7 Hz).	432
326	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.66 (1H, s), 8.38 (1H, s), 6.92 (2H, s), 3.77-3.72 (6H, m), 3.65 (2H, t, J = 5.4 Hz), 1.94-1.86 (9H, m), 0.98-0.96 (2H, m), 0.73-0.71 (2H, m).	380
327	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.90 (1H, s), 8.34 (1H, s), 6.20 (2H, s), 3.84 (4H, t, J = 7.2 Hz), 3.66 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.52 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.35-2.28 (2H, m), 1.88 (6H, s).	381
328	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.88 (1H, s), 8.37 (1H, s), 6.92 (2H, s), 4.05 (4H, t, J = 7.5 Hz), 2.30-2.22 (2H, m), 1.92 (7H, dt, J = 16.0, 5.2 Hz), 0.99-0.95 (2H, m), 0.72 (2H, dt, J = 8.6, 3.2 Hz).	336
329	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.30 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 7.32 (2H, s), 6.64 (1H, t, J = 56.3 Hz), 3.86-3.80 (4H, m), 3.73-3.67 (4H, m), 2.13 (6H, s).	376
330	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 9.28 (1H, br s), 7.95 (1H, s), 7.32 (2H, s), 6.64 (1H, t, J = 56.2 Hz), 5.14 (1H, s), 4.76 (1H, s), 4.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.90 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 3.69-3.57 (2H, m), 2.14 (6H, s), 2.05-1.96 (2H, m).	388
331	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.02 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 7.01-6.99 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.00-1.93 (2H, m), 1.08-0.99 (6H, m), 0.78-0.76 (2H, m).	325
332	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.74 (1H, s), 8.06 (1H, t, J = 71.0 Hz), 7.54 (2H, s), 3.78-3.76 (4H, m), 3.69-3.68 (4H, m), 1.96 (6H, s).	454
333	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.03 (1H, br s), 8.47 (1H, s), 6.92 (2H, s), 3.98-3.97 (2H, m), 3.71-3.68 (2H, m), 1.93-1.88 (7H, m), 1.72-1.72 (4H, m), 0.97-0.95 (2H, m), 0.72-0.70 (2H, m).	366
334	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.51 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 1.96 (6H, s).	404

335	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.51 (1H, s), 7.50 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.7 Hz), 1.96 (6H, s).	404
336	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.47 (1H, br s), 8.37 (1H, br s), 7.48 (2H, s), 3.61 (3H, s), 1.99 (6H, s).	364
337	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.50 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 7.48 (2H, s), 3.68 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.51 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.26 (3H, s), 3.07 (3H, s), 1.97 (6H, s).	406
338	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.04 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.96 (6H, s), 1.78-1.73 (6H, m).	418
339	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.26 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.90 (4H, s), 3.81 (2H, t, J = 4.9 Hz), 1.98 (6H, s).	420
340	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 13.03 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.52 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J = 7.4, 5.3 Hz), 4.23 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.19 (2H, t, J = 8.6 Hz), 1.98 (6H, s).	437
341	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.99 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, s), 3.69-3.64 (4H, m), 3.58-3.53 (4H, m), 2.46 (3H, s).	380
342	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.51 (1H, s), 8.36 (1H, s), 3.72 (3H, s), 3.47 (4H, t, J = 6.8 Hz), 2.19 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.90 (4H, t, J = 6.7 Hz).	314
343	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.50 (1H, s), 8.37 (1H, s), 4.53-4.47 (1H, m), 3.47 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.20 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.90 (4H, t, J = 6.6 Hz), 1.38 (6H, d, J = 6.7 Hz).	342
344	¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 10.48 (1H, s), 8.37 (1H, s), 4.84-4.76 (1H, m), 3.47 (4H, t, J = 6.6 Hz), 2.55-2.51 (2H, m), 2.36-2.32 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.90 (4H, t, J = 6.6 Hz), 1.82-1.78 (2H, m).	354

345	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.52 (1H, s), 8.33 (1H, s), 6.79 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.47 (4H, t, J = 6.6 Hz), 1.95 (6H, s), 1.90 (4H, t, J = 6.6 Hz).	340
346	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 8.44 (1H, s), 4.72 (1H, t, J = 6.5 Hz), 3.47 (4H, t, J = 6.8 Hz), 2.24 (3H, s), 1.90 (4H, dd, J = 8.6, 4.9 Hz), 1.45 (6H, d, J = 6.7 Hz).	396
347	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.51 (1H, s), 8.37 (1H, s), 4.23 (1H, dd, J = 15.0, 6.0 Hz), 3.47 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.20 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.91-1.81 (5H, m), 1.75-1.68 (1H, m), 1.37 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.75 (3H, t, J = 7.4 Hz).	356
348	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.44 (2H, br s), 8.29 (1H, s), 6.90 (2H, s), 3.60 (3H, s), 1.94 (6H, s), 1.90-1.88 (1H, m), 0.96-0.94 (2H, m), 0.70-0.67 (2H, m).	326
349	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.20 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 6.92 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.88 (4H, s), 3.79 (2H, t, J = 4.9 Hz), 1.92-1.90 (7H, m), 0.97-0.95 (2H, m), 0.71-0.70 (2H, m).	382
350	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.51 (1H, s), 8.36 (1H, s), 4.70-4.62 (1H, m), 3.47 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.21 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.97-1.88 (10H, m), 1.67-1.60 (2H, m).	368
351	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.26 (1H, br s), 8.57 (1H, br s), 7.45 (2H, s), 4.13-4.12 (2H, m), 3.88 (4H, s), 3.80-3.79 (2H, m), 2.02-1.96 (9H, m).	406

352	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.25 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.08 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.88 (4H, s), 3.79 (2H, t, J = 4.9 Hz), 1.97 (6H, s).	408
353	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 12.36 (1H, br s), 8.77 (1H, s), 7.53 (2H, s), 4.33 (2H, s), 3.98-3.97 (4H, m), 1.96 (6H, s).	418
354	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 12.36 (1H, br s), 8.76 (1H, s), 7.31 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.11 (2H, s), 4.33 (2H, s), 3.99-3.96 (4H, m), 1.97 (6H, s).	406
355	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.35 (1H, br s), 8.71 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.14 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.90 (4H, s), 3.80 (2H, t, J = 4.8 Hz).	460
356	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.30 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.56-7.51 (2H, m), 4.14 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.90 (4H, s), 3.80 (2H, t, J = 4.8 Hz), 2.21-2.15 (1H, m), 1.10-1.08 (2H, m), 0.87-0.86 (2H, m).	422
357	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.29 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 7.67 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.89 (4H, s), 3.79 (2H, t, J = 4.9 Hz), 2.06 (6H, s).	410
358	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.25 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.19 (2H, s), 6.30 (1H, tt, J = 56.3, 4.5 Hz), 4.14 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.90 (4H, s), 3.81 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.20 (2H, td, J = 18.2, 4.5 Hz), 1.97 (6H, s).	406

359	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 10.49 (1H, br s), 8.47 (1H, s), 7.53 (2H, s), 6.42-6.40 (1H, m), 4.92-4.90 (1H, m), 3.59 (2H, q, J = 4.6 Hz), 3.40 (2H, q, J = 5.5 Hz), 2.01 (6H, s).	378
360	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 8.48 (1H, s), 7.53 (2H, s), 6.39 (1H, br s), 4.64 (1H, t, J = 5.3 Hz), 3.62-3.48 (9H, m), 2.01 (6H, s).	422
361	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 8.48 (1H, s), 7.54 (2H, s), 3.67-3.65 (11H, m), 2.02 (6H, s).	422
362	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.10 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 7.51 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.11 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.89 (2H, t, J = 4.3 Hz), 1.98 (6H, s).	402
363	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 11.02 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 7.51 (2H, s), 5.98 (1H, br s), 5.58 (1H, s), 3.92-3.35 (6H, m), 1.98 (6H, s).	420
364	1H-RMN (DMSO-D6) δ : 8.51 (1H, s), 7.50 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 6.3 Hz), 5.95 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.82 (1H, t, J = 5.4 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 10.7, 6.9 Hz), 3.67-3.59 (3H, m), 3.50-3.46 (2H, m), 1.98 (6H, s).	420

[0 1 2 7]

[Cuadro 3]

Ejemplo N°	IC50 (μ M)	Ejemplo N°	IC50 (μ M)
1	0.34	172	0.19
2	8.9	173	0.12
3	0.53	174	0.012

4	1.7	175	0.013
5	1.4	176	0.027
6	4.0	177	0.0056
7	22	178	0.033
8	0.59	179	0.027
9	1.2	180	0.035
10	2.4	181	0.017
11	0.20	182	0.079
12	0.38	183	0.015
13	7.7	184	0.067
14	7.2	185	0.0056
15	1.5	186	0.23
16	1.3	187	0.038
17	2.8	188	0.089
18	12	189	0.020
19	1.4	190	0.041
20	6.5	191	0.035
21	1.6	192	0.032
22	8.2	193	0.042
23	1.9	194	0.024
24	2.4	195	0.0068
25	0.95	196	0.011
26	1.3	197	0.0080
27	1.2	198	0.0080
28	0.95	199	0.0068
29	inhibición 2% a 24 μ M	200	0.029
30	1.1	201	0.19
31	0.54	202	0.64
32	0.24	203	0.027
33	2.3	204	0.028
34	0.47	205	0.032
35	1.7	206	0.012
36	1.7	207	0.0059

37	3.2	208	0.014
38	2.5	209	0.0051
39	7.1	210	0.0073
40	0.77	211	0.0046
41	4.1	212	0.13
42	4.2	213	0.0068
43	3.4	214	0.019
44	Inhibición 21% a 24 μ M	215	0.017
45	0.070	216	0.012
46	0.29	217	0.0071
47	0.23	218	0.0057
48	0.82	219	0.019
49	0.34	220	0.023
50	1.2	221	0.025
51	2.2	222	0.018
52	2.1	223	0.16
53	0.75	224	0.080
54	0.48	225	0.019
55	0.23	226	0.0065
56	0.19	227	Inhibición 52% a 0.0024 μ M
57	0.15	228	0.0077
58	0.12	229	0.0094
59	0.37	230	Inhibición 60% a 0.0024 μ M
60	0.24	231	0.0077
61	0.68	232	0.0060
62	0.0091	233	0.76
63	0.017	234	0.024
64	0.29	235	Inhibición 52% a 0.0024 μ M
65	0.080	236	0.73
66	4.3	237	0.023

67	2.3	238	0.11
68	1.2	239	0.011
69	0.024	240	0.0071
70	0.039	241	0.011
71	1.2	242	0.024
72	0.052	243	0.068
73	0.0082	244	0.022
74	0.025	245	0.0080
75	0.014	246	0.015
76	0.0048	247	0.26
77	0.049	248	0.030
78	0.028	249	0.0033
79	0.0059	250	0.0089
80	0.57	251	Inhibición 65% a 0.0024 μ M
81	0.011	252	0.0026
82	0.0041	253	0.024
83	0.0084	254	0.014
84	0.095	255	0.0062
85	0.024	256	Inhibición 40% a 2.4 μ M
86	0.0029	257	0.069
87	0.0051	258	0.023
88	0.039	259	0.023
89	Inhibición 77% a 0.024 μ M	260	0.017
90	0.0049	261	0.0055
91	0.0067	262	0.0098
92	0.011	263	0.0086
93	0.0091	264	0.032
94	0.0043	265	0.35
95	0.0052	266	0.014
96	0.014	267	0.0065
97	0.027	268	0.034

98	0.054	269	Inhibición 25% a 2.4µM
99	0.082	270	0.083
100	0.020	271	0.020
101	0.0056	272	0.022
102	0.13	273	0.013
103	0.0065	274	0.58
104	0.14	275	0.0085
105	0.064	276	0.22
106	0.096	277	0.016
107	0.058	278	0.0079
108	0.20	279	0.015
109	0.064	280	0.0042
110	0.080	281	0.013
111	0.056	282	0.18
112	0.055	283	0.0071
113	0.063	284	0.012
114	0.027	285	0.027
115	0.035	286	0.0042
116	0.079	287	0.0096
117	0.046	288	0.010
118	0.044	289	0.010
119	0.016	290	0.010
120	0.019	291	0.016
121	0.54	292	0.028
122	0.18	293	0.29
123	0.14	294	0.27
124	0.0030	295	0.020
125	Inhibición 52% a 0.0024 µM	296	0.014
126	0.053	297	0.0099
127	0.013	298	0.027
128	0.028	299	0.017
129	0.035	300	0.015

130	0.063	301	0.021
131	0.063	302	0.13
132	0.074	303	0.088
133	0.063	304	0.065
134	0.091	305	0.048
135	0.043	306	0.085
136	0.23	307	0.011
137	0.17	308	0.17
138	0.14	309	0.11
139	0.0053	310	0.45
140	0.0058	311	0.32
141	0.0096	312	0.25
142	0.022	313	0.24
143	0.059	314	1.1
144	0.024	315	0.67
145	0.012	316	0.0064
146	0.0092	317	0.0052
147	Inhibición 54% a 0.0024 μM	318	0.032
148	0.019	319	0.024
149	0.021	320	0.045
150	0.016	321	0.029
151	0.050	322	0.51
152	0.077	323	0.0064
153	0.46	324	0.0062
154	0.59	325	0.031
155	0.29	326	0.0075
156	0.29	327	0.080
157	0.033	328	0.0058
158	0.092	329	0.045
159	0.011	330	0.080
160	0.036	331	0.070
161	0.022	332	Inhibición 33% a 2.4 μM

162	0.15	333	0.049
163	0.047	334	0.0082
164	0.029	335	0.0098
165	0.029	336	0.028
166	0.016	337	0.047
167	0.43	338	0.025
168	0.060	339	0.037
169	0.017	340	0.47
170	0.088	341	0.27
171	0.029		

Ejemplo N°	IC50 (μM)
342	Inhibición 45% a 2.4μM
343	0.75
344	0.65
345	0.016
346	0.081
347	0.92
348	0.033
349	0.019
350	1.2
351	0.074
352	0.068
353	0.076
354	0.22
355	0.043
356	0.023
357	0.028
358	0.8
359	Inhibición 69% a 0.0024μM
360	0.0061
361	0.013

362	0.0026
363	0.0029
364	0.066

[O 1 2 8]

Los ejemplos de formulación de la presente invención incluyen las siguientes formulaciones, pero no se consideran limitados a las mismas.

5 Ejemplo de formulación 1: Preparación de una cápsula

(1)	Un compuesto del Ejemplo 1	30 mg
(2)	Celulosa microcristalina	10 mg
(3)	Lactosa	19 mg
(4)	Estearato de magnesio	1 mg

10 Los ingredientes (1), (2), (3), y (4) se mezclan para cargarse en una cápsula de gelatina.

[O 1 2 9]

Ejemplo de formulación 2: Preparación de un comprimido

(1)	Un compuesto del Ejemplo 1	10 g
15 (2)	Lactosa	50 g
(3)	Almidón e maíz	15 g
(4)	Carmelosa cálcica	44 g
(5)	Estearato de magnesio	1 g

20 Las cantidades totales de los ingredientes (1), (2) y (3) y 30 g del ingrediente (4) se combinan con agua, se secan al vacío y luego se granulan. Los gránulos resultantes se mezclan con 14 g de ingrediente (4) y 1 g de ingrediente (5), y se comprimen con una máquina de formación de comprimidos. De este modo, se obtienen 1,000 comprimidos, cada uno de los cuales contiene 10 mg del compuesto del ejemplo 1.

25 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

[O 1 3 0]

30 Un compuesto de Fórmula [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de Fórmula [IA], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una actividad inhibidora del inflammasoma NLRP3 y de este modo se espera que sea útil para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina (por ejemplo, síndrome autoinflamatorio

familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico y enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal), esteatohepatitis no alcohólica, gota, artritis gotosa, artritis reumatoide, dermatitis de contacto, ojo seco, enfermedad cardíaca isquémica (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil

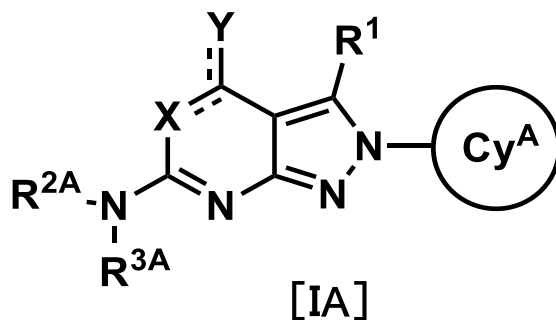
5 sistémica, pericarditis recurrente, enfermedad de Still de inicio del adulto (por ejemplo, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos), síndrome de Schnitzler, deficiencia del antagonista del receptor de IL-1, fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa, síndrome de hiper IgD, enfermedad de Behcet, cáncer de pulmón, psoriasis, hipertensión, retinopatía diabética, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, enfermedad

10 de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, sangrado intracerebral, epilepsia, enfermedad depresiva, trastorno del espectro autista, lesión de la médula espinal, encefalopatía séptica, dolor neuropático, COVID-19, y síndrome periódico asociado al receptor del TNF.

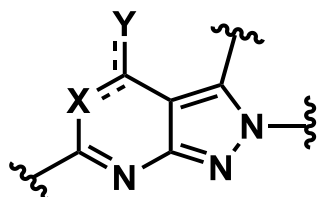
NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5

1. Un compuesto de Fórmula [IA]:



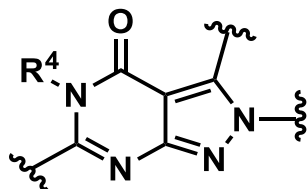
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
caracterizado porque una estructura parcial de la siguiente fórmula:



10

es

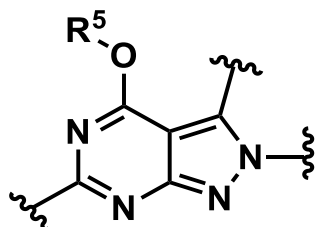
(1) una estructura de la siguiente fórmula:



en donde R4 es hidrógeno o alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar
opcionalmente sustituido con hidroxilo o ciano, o

15

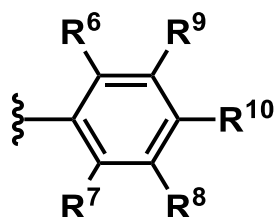
(2) una estructura de la siguiente fórmula:



en donde R5 es alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente
sustituido con:

- (a) hidroxí,
- (b) ciano,
- (c) alcoxi de C1-4, o
- (d) cicloalquilo de C3-6, o

- 5 haloalquilo de C1-4;
 el grupo anular CyA es
 (1) un grupo de la siguiente fórmula:



en donde R₆ y R₇ son, cada uno de modo independiente,

- 10 (a) hidrógeno,
 (b) hidroxí,
 (c) ciano,
 (d) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (1) hidroxí,
- (2) alcoxi de C1-4, y
- (3) cicloalquilo de C3-6,

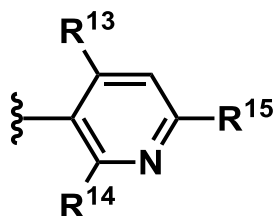
- (e) alcoxi de C1-6, en el que el grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C3-6,

- 20 (f) halógeno,
 (g) haloalquilo de C1-4,
 (h) -CHO,
 (i) -O-haloalquilo de C1-4,
 25 (j) -O-cicloalquilo de C3-6,
 (k) -CO-alquilo de C1-4,
 (m) -CO-cicloalquilo de C3-6,
 (n) -NR₁₁R₁₂, en el que R₁₁ y R₁₂ son, cada uno de modo independiente,

- hidrógeno o 2,4-dimetoxibencilo, o alternativamente, R₁₁ y R₁₂ se pueden combinar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos y el grupo -NR₁₁R₁₂ puede formar un heterocicloalquilo de 5

a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, o

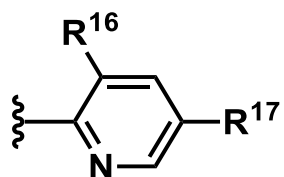
- (o) cicloalquilo de C3-6;
R8 y R9 son, cada uno de modo independiente,
- 5 (a) hidrógeno,
(b) alquilo de C1-4, o
(c) haloalquilo de C1-4;
R10 es
- 10 (a) hidrógeno,
(b) ciano,
(c) alquilo de C1-6,
(d) alquenilo de C2-6,
(e) alquinilo de C2-5,
(f) alcoxi de C1-4,
- 15 (g) halógeno,
(h) haloalquilo de C1-6,
(i) haloalquenilo de C2-6,
(j) -O-haloalquilo de C1-4,
(k) cicloalquilo de C3-6, en el que el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente
- 20 sustituido con haloalquilo de C1-4,
(m) cicloalquenilo de C5-6, o
(n) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno;
- (2) un grupo de la siguiente fórmula:



- 25 en donde R13 y R14 son, cada uno de modo independiente, hidrógeno o alquilo de C1-4, y

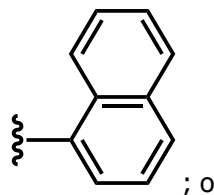
R15 es haloalquilo de C1-4 o cicloalquilo de C3-6;

- (3) un grupo de la siguiente fórmula:



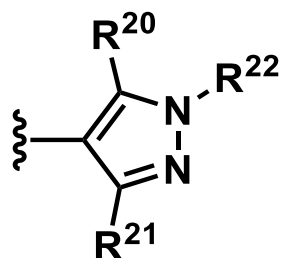
en donde R16 es alquilo de C1-6 o halógeno, y
R17 es halógeno o haloalquilo de C1-4;

(4) un grupo de la siguiente fórmula:



5

(5) un grupo de la siguiente fórmula:



en donde R20 y R21 son, cada uno de modo independiente, alquilo de C1-4 o haloalquilo de C1-4, y

10 R22 es alquilo de C1-6 o cicloalquilo de C3-6;

R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4;

R2A y R3A son, cada uno de modo independiente,

(1) hidrógeno,

(2) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente

15 sustituido con

(a) hidroxilo,

(b) alcoxi de C1-4, en el que el grupo alcoxi puede estar opcionalmente

sustituido con hidroxilo,

(c) cicloalquilo de C3-6, o

20 (d) fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido

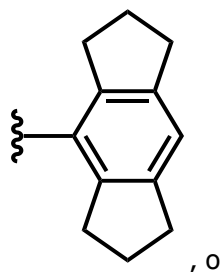
con alcoxi de C1-4,

(3) alcoxi de C1-4,

(4) haloalquilo de C1-4,

(5) -CD₃,

- (6) -CO-alquilo de C1-4,
 (7) cicloalquilo de C3-6,
 (8) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo de C1-4,
 (9) fenilo, o
 (10) un grupo de la siguiente fórmula:



alternativamente, R2A y R3A se pueden combinar junto con el átomo de nitrógeno al que se unen y el grupo -NR2AR3A puede formar:

- (a) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (1) hidroxí,
 (2) ciano,
 (3) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- (a) hidroxí,
 (b) alcoxi de C1-4, o
 (c) fenilo,
 (4) alcoxi de C1-4,
 (5) halógeno,
 (6) haloalquilo de C1-4,
 (7) -O-haloalquilo de C1-4,
 (8) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,
 (9) -CO-alcoxi de C1-6,
 (10) -CO-cicloalquilo de C3-6,
 (11) -CONH-alquilo de C1-4,
 (12) -NHCO-alquilo de C1-4,

(13) -NR₁₈R₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son, cada uno de modo independiente, alquilo de C1-4,

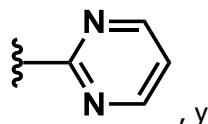
(14) -SO₂-alquilo de C1-4,

(15) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,

5 (16) cicloalquilo de C3-6,

(17) fenilo,

(18) un grupo de la siguiente fórmula:



(19) oxo,

10 (b) espiro heterocicloalquilo de 7 a 9 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo espiro heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo,

15 (c) grupo de anillos fusionados saturados o parcialmente insaturados de 6 a 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo anular fusionado puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

(1) halógeno,

20 (2) -CO-alquilo de C1-4, y

(3) -CO-alcoxi de C1-6,

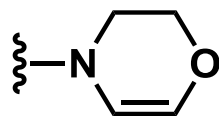
(d) heterocicloalquilo con puente de 6 a 8 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

(1) halógeno,

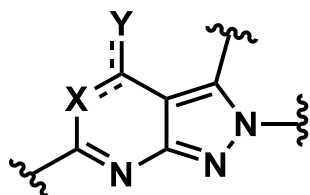
(2) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4, y

(3) -SO₂-alquilo de C1-4, o

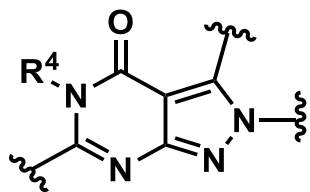
30 (e) un grupo de la siguiente fórmula:



2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque la estructura parcial de la siguiente fórmula:



5 es (1) una estructura de la siguiente fórmula:

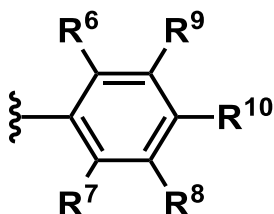


en donde R4 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R1 es hidrógeno.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R4 es hidrógeno.

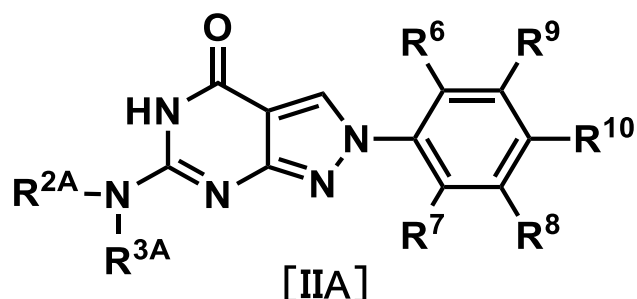
15 5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado además porque el grupo anular CyA es (1) un grupo de la siguiente fórmula:



en donde cada símbolo tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1.

20

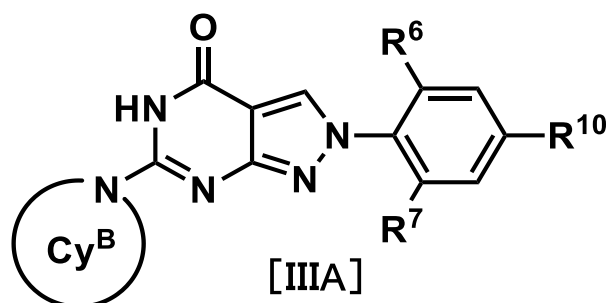
6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado además porque tiene una estructura de la siguiente fórmula [IIA]:



en donde cada símbolo tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R8 y R9 son hidrógeno.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado además porque tiene una estructura de la siguiente fórmula [IIIA]:



en donde R6, R7, y R10 tienen los mismos significados definidos en la reivindicación

1, y

el grupo anular CyB es

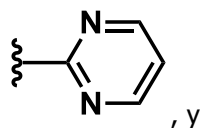
(1) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (a) hidroxilo,
- (b) ciano,
- (c) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente

sustituido con

- (1) hidroxilo,
- (2) alcoxi de C1-4, o
- (3) fenilo,

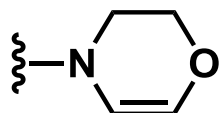
- (d) alcoxi de C1-4,
 (e) halógeno,
 (f) haloalquilo de C1-4,
 (g) -O-haloalquilo de C1-4,
 5 (h) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar
 opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,
 (i) -CO-alcoxi de C1-6,
 (j) -CO-cicloalquilo de C3-6,
 (k) -CONH-alquilo de C1-4,
 10 (m) -NHCO-alquilo de C1-4,
 (n) -NR₁₈R₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son, cada uno de modo
 independiente, alquilo de C1-4,
 (o) -SO₂-alquilo de C1-4,
 (p) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,
 15 (q) cicloalquilo de C3-6,
 (r) fenilo,
 (s) un grupo de la siguiente fórmula:



- (t) oxo,
 20 (2) espiro heterocicloalquilo de 7 a 9 miembros que comprende uno a tres
 heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno
 y oxígeno, en el que el grupo espiro heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con
 hidroxilo,
 (3) grupo de anillos fusionados saturados o parcialmente insaturados de 6 a 9
 25 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo
 que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo anular fusionado puede estar
 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo
 que consiste en:
 (a) halógeno,
 30 (b) -CO-alquilo de C1-4, y
 (c) -CO-alcoxi de C1-6,
 (4) heterocicloalquilo con puente de 6 a 8 miembros que comprende uno o dos
 heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno

y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (a) halógeno,
- (b) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar
- 5 opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4, y
- (c) -SO₂-alquilo de C1-4, o
- (5) un grupo de la siguiente fórmula:



10 9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado además porque el grupo anular CyB es

- (1) heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro
- 15 sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

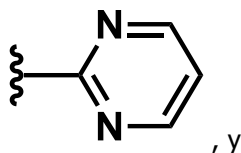
- (a) hidroxilo,
- (b) ciano,
- (c) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente
- sustituido con

- 20 (1) hidroxilo,
- (2) alcoxi de C1-4, o
- (3) fenilo,

- (d) alcoxi de C1-4,
- (e) halógeno,
- 25 (f) haloalquilo de C1-4,
- (g) -O-haloalquilo de C1-4,
- (h) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar
- opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,

- (i) -CO-alcoxi de C1-6,
- 30 (j) -CO-cicloalquilo de C3-6,
- (k) -CONH-alquilo de C1-4,
- (m) -NHCO-alquilo de C1-4,
- (n) -NR₁₈R₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son, cada uno de modo
- independiente, alquilo de C1-4,

- (o) -SO₂-alquilo de C1-4,
 (p) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,
 (q) cicloalquilo de C3-6,
 (r) fenilo,
 5 (s) un grupo de la siguiente fórmula:



- (t) oxo, o
 (2) heterocicloalquilo con puente de 6 a 8 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y oxígeno, en el que el grupo heterocicloalquilo con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:
 10 (a) halógeno,
 (b) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4, y
 15 (c) -SO₂-alquilo de C1-4.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque el grupo anular CyB es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

- (1) hidroxí,
 (2) ciano,
 25 (3) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
 (a) hidroxí,
 (b) alcoxi de C1-4, o
 (c) fenilo,
 30 (4) alcoxi de C1-4,
 (5) halógeno,
 (6) haloalquilo de C1-4,
 (7) -O-haloalquilo de C1-4,

(8) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,

(9) -CO-alcoxi de C1-6,

(10) -CO-cicloalquilo de C3-6,

5 (11) -CONH-alquilo de C1-4,

(12) -NHCO-alquilo de C1-4,

(13) -NR₁₈R₁₉, en el que R₁₈ y R₁₉ son, cada uno de modo independiente, alquilo de C1-4,

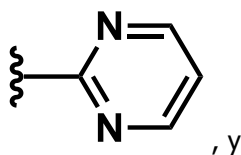
(14) -SO₂-alquilo de C1-4,

10 (15) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,

(16) cicloalquilo de C3-6,

(17) fenilo,

(18) un grupo de la siguiente fórmula:



15 (19) oxo.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado además porque el grupo anular CyB es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

(1) ciano,

25 (2) alquilo de C1-6, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi de C1-4,

(3) alcoxi de C1-4,

(4) halógeno,

(5) -CO-alquilo de C1-4, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi de C1-4,

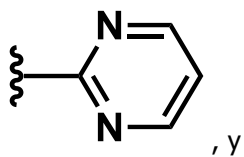
30 (6) -CO-alcoxi de C1-6,

(7) -CO-cicloalquilo de C3-6,

(8) -SO₂-alquilo de C1-4,

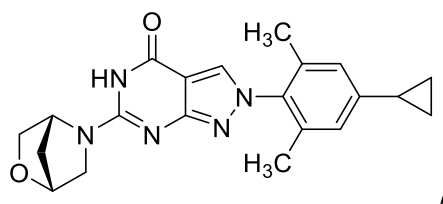
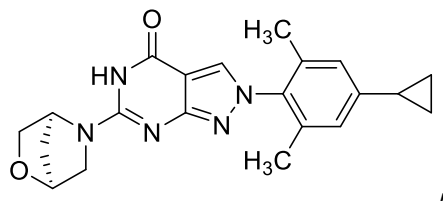
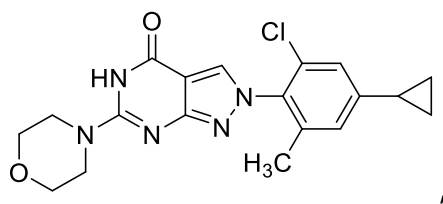
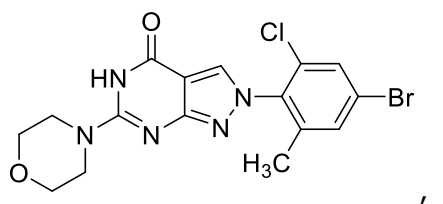
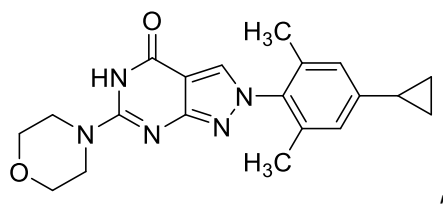
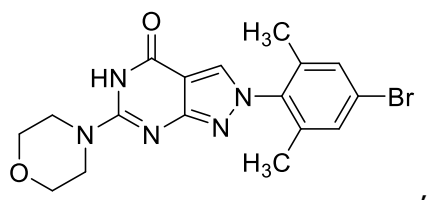
(9) -SO₂-cicloalquilo de C3-6,

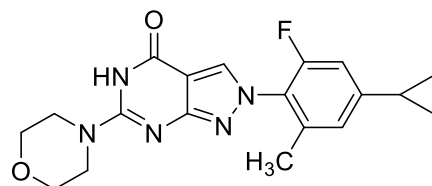
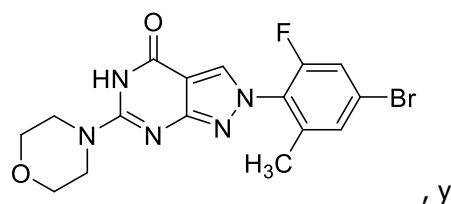
(10) un grupo de la siguiente fórmula:



(11) oxo.

5 12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado además porque es seleccionado del grupo que consiste en:





, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 13. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 14. Un inhibidor del inflamasoma NLRP3, caracterizado porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 15. Un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina, esteatohepatitis no alcohólica, gota, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y lesión cerebral traumática, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 16. El medicamento como se reclama en la reivindicación 15, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

25 17. El medicamento como se reclama en la reivindicación 15, en donde el síndrome periódico asociado a la criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico, o enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal.

18. Un método de inhibición del inflamasoma de NLRP3, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero.

5 19. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina, esteatohepatitis no alcohólica, gota, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y lesión cerebral traumática, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un
10 compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero.

 20. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque la enfermedad inflamatoria intestinal es la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

15 21. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque el síndrome periódico asociado a la criopirina es síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico, o Enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal.

20 22. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un inhibidor del inflamasoma NLRP3.

25 23. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina, esteatohepatitis no alcohólica, gota, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad de Alzheimer,
30 enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y lesión cerebral traumática.

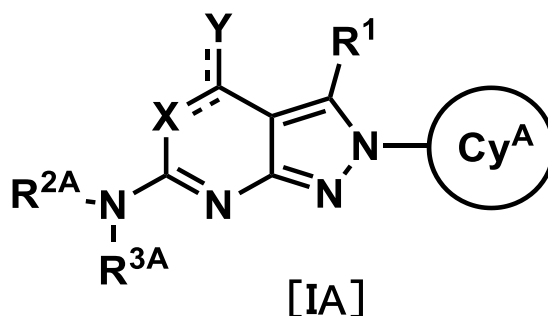
 24. El uso como se reclama en la reivindicación 23, en donde la enfermedad intestinal inflamatoria es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

25. El uso como se reclama en la reivindicación 23, en donde el síndrome periódico asociado a la criopirina es síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico, o Enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal.
- 5
26. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en la inhibición de inflammasoma de NLRP3.
- 10
27. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, arteriosclerosis, síndrome periódico asociado a la criopirina, esteatohepatitis no alcohólica, gota, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson,
- 15
- esclerosis lateral amiotrófica y lesión cerebral traumática.
28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado además porque la enfermedad intestinal inflamatoria es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
- 20
29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado además porque el síndrome periódico asociado a la criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, síndrome de Muckle-Wells, síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico, o Enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición
- 25
- neonatal.

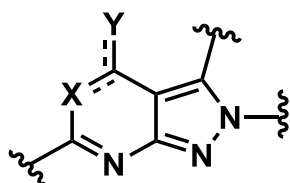
RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan un compuesto de 6-aminopirazolopirimidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene actividad inhibidora del inflammasoma NLRP3, una
 5 composición farmacéutica que comprende el mismo, y su uso médico, etc.

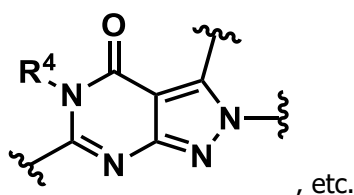
Un compuesto de Fórmula [IA]:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en donde una estructura parcial:

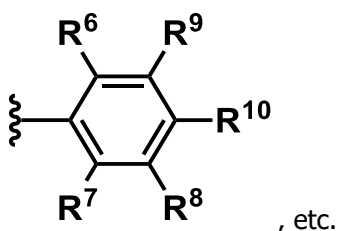


Es una estructura de la siguiente fórmula:



en donde R4 es hidrógeno o alquilo de C1-4, en el que el alquilo puede estar
 opcionalmente sustituido con hidroxilo o ciano,

15 el grupo anular CyA es un grupo de la siguiente fórmula:



en donde R6 y R7 son, cada uno de modo independiente, hidrógeno, hidroxilo, ciano,
 alquilo de C1-6, etc., R8 y R9 son, cada uno de modo independiente, hidrógeno, alquilo de C1-4, o
 haloalquilo de C1-4, R10 es hidrógeno, ciano, alquilo de C1-6, etc.),

R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R2A y R3A son, cada uno de modo independiente, hidrógeno, alquilo de C1-6

etc.,

- alternativamente, R2A y R3A se pueden combinar junto con el átomo de nitrógeno al
- 5 que se unen y el grupo -NR₂AR₃A puede formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, etc.