

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 012 663**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2021** **PCT/CN2021/123505**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2022** **WO22116693**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2021** **E 21899727 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2024** **EP 4212527**

54 Título: **Compuesto agonista del receptor GLP-1R y uso del mismo**

30 Prioridad:

03.12.2020 CN 202011406013

29.03.2021 CN 202110334388

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2025

73 Titular/es:

SUZHOU VINCENTAGE PHARMA CO., LTD
(100.00%)

Room 313, Building 3, 168 Yuanfeng Road,
Yushan Town, Kunshan City
Suzhou, Jiangsu 215300, CN

72 Inventor/es:

LI, BEN y
YU, SHANGHAI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 3 012 663 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto agonista del receptor GLP-1R y uso del mismo

5 CAMPO TÉCNICO

La presente divulgación se refiere al campo de la síntesis de fármacos, en particular a una clase de compuestos agonistas del receptor GLP-1R y a un uso de los mismos.

10 ANTECEDENTES

El receptor de GLP-1 (GLP-1R) es un miembro de la subfamilia de receptores de glucagón en la familia B de receptores acoplados a proteínas G (familia de la secretina) de una transmembrana-7, y está ampliamente distribuido en el páncreas y en tejidos extrapancreáticos, tales como el sistema nervioso central, el cardiovascular, el tracto gastrointestinal, el pulmón, el riñón, la tiroides, la piel, el linfocito, células madre mesenquimales, etc.

El péptido similar a glucagón-1 (GLP-1) es un ligando natural del receptor GLP-1R y es un compuesto polipeptídico. Tiene dos formas, concretamente GLP-1 (7-37) y GLP-1 (7-36) amida, que difieren solo en una secuencia de aminoácidos. Aproximadamente el 80% de la actividad en circulación de GLP-1 procede de GLP-1 (7-36) amida. GLP-1 se expresa mediante el gen proglucagón. En las células α de islote, el producto de expresión principal del gen proglucagón es el glucagón, mientras que en las células L de la mucosa intestinal, la prohormona convertasa 1 (PC1) escinde el proglucagón para dar su secuencia de cadena peptídica carboxiterminal, concretamente GLP-1. La combinación de GLP-1 y receptor GLP-1R puede fomentar la síntesis y la secreción de insulina, y también estimular la proliferación de células β e inhibir sus apoptosis.

25 GLP-1 ejerce el efecto hipoglucemiante principalmente a través de los siguientes aspectos.

1) Protección de células β de islote

30 GLP-1 puede actuar sobre células β de islote, fomentar la transcripción del gen de insulina, la síntesis y secreción de insulina, estimular la proliferación y diferenciación de células β de islote, inhibir la apoptosis de células β de islote y aumentar el número de células β de islote.

35 Además, GLP-1 puede actuar también sobre células α de islote para inhibir fuertemente la liberación de glucagón y actuar sobre células δ de islote para fomentar la secreción de somatostatina, y la somatostatina puede actuar también como hormona paracrina para participar en la inhibición de la secreción de glucagón.

40 Estudios han mostrado que GLP-1 puede mejorar significativamente la glucemia de modelos animales o pacientes con diabetes tipo 2 a través de diversos mecanismos, en los que el efecto de fomentar la regeneración y reparación de células β de islote y aumentar el número de células β de islote es particularmente significativo.

2) Efecto hipoglucemiante dependiente de la concentración de glucosa

45 GLP-1 tiene un efecto hipoglucemiante dependiente de la concentración de glucosa y, solo cuando el nivel de glucemia aumenta, GLP-1 ejerce el efecto hipoglucemiante, y cuando el nivel de glucemia es normal no lo disminuirá adicionalmente.

3) Pérdida de peso

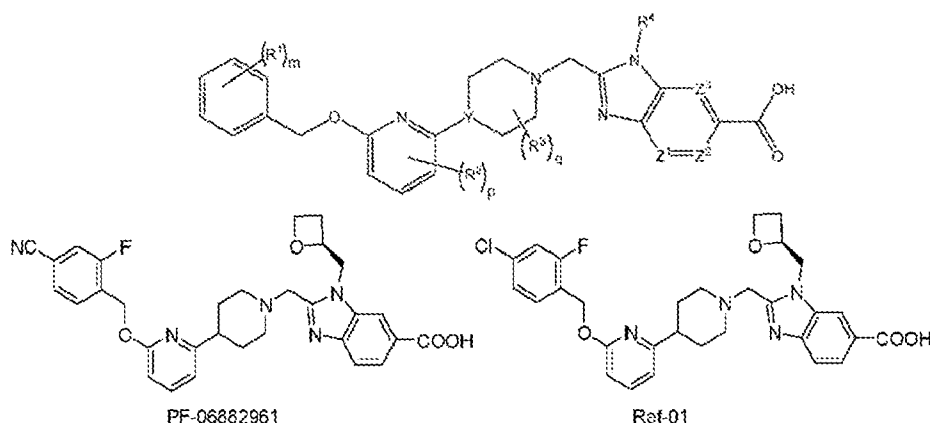
50 GLP-1 produce el efecto de reducir el peso corporal a través de diversos modos, incluyendo la inhibición de la peristalsis gastrointestinal y la secreción de jugo gástrico, la supresión del apetito y de la ingesta de comida, y el retardo del vaciado de los contenidos gástricos. GLP-1 puede actuar también sobre el sistema nervioso central (especialmente el hipotálamo), de modo que el cuerpo humano pueda tener una sensación de saciedad y de apetito disminuido.

55 Novo Nordisk anunció recientemente los resultados clínicos de fase III de semaglutida (un polipéptido GLP-1 de acción prolongada modificado), que muestran que en todos los pacientes aleatorizados, tras 68 semanas de tratamiento en pacientes obesos, el peso corporal de referencia medio del grupo de tratamiento con 2,4 mg de semaglutida disminuyó en un 14,9% desde 105,3 kg, y que el peso corporal del grupo placebo disminuyó en un 2,4%; el grupo de 2,4 mg de semaglutida tenía un 86,4% de pacientes con $\geq 5\%$ de pérdida de peso y el grupo placebo tenía un 31,5% de pacientes con $\geq 5\%$ de pérdida de peso.

65 Justo debido a que GLP-1 puede mejorar significativamente enfermedades metabólicas actuando sobre el receptor GLP-1R, muchas empresas nacionales y extranjeras han desarrollado diversos fármacos polipeptídicos de acción corta (tres veces al día) o de acción prolongada (una vez al día o una vez a la semana) de GLP-1 modificados o no modificados, que incluyen: exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida, beinaglutida, lixisenatida, semaglutida, etc.

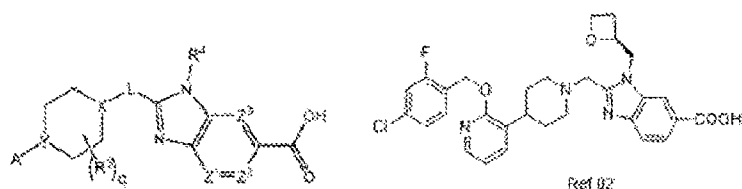
Sin embargo, la aplicación clínica de los polipéptidos de GLP-1 y sus modificaciones también se enfrenta a muchos problemas. El GLP-1 natural se degrada fácilmente mediante la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) en el cuerpo, y su semivida en plasma es de menos de 2 minutos. Es necesaria una infusión intravenosa continua o una inyección subcutánea continua para producir un efecto curativo, lo que limita enormemente la aplicación clínica de GLP-1. Aunque el GLP-1 modificado puede prolongar la semivida, su biodisponibilidad oral es baja y hay todavía grandes retos en la administración oral. Por tanto, hay una necesidad urgente de desarrollar fármacos agonistas del receptor GLP-1R de moléculas pequeñas que puedan administrarse por vía oral.

El documento WO2018109607 da a conocer un compuesto con la siguiente fórmula general y un fármaco candidato PF-06882961 y Ref-01 (compuestos 4A-01 y 3A-01 en el documento de bibliografía original, que se usan como compuestos de referencia a continuación en el presente documento).



Sorprendentemente, en comparación con PF-06882961 y Ref-01, la mayoría de los compuestos en la presente divulgación no solo muestran una buena actividad, sino que también muestran mejores propiedades farmacocinéticas *in vivo* y son más adecuados para el desarrollo de fármacos.

El documento WO2019239371 da a conocer el compuesto con la siguiente fórmula general y el siguiente compuesto Ref-02 (realización 1 en el documento de bibliografía original, que se usa como compuesto referencia a continuación en el presente documento).

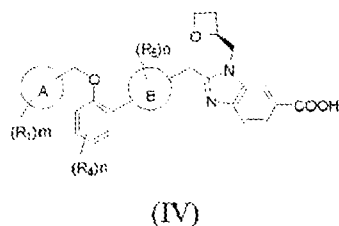


Sorprendentemente, en comparación con el compuesto Ref-02, los compuestos de la presente divulgación no solo tienen una alta actividad, sino que también muestran mejores propiedades farmacocinéticas.

CONTENIDO DE LA PRESENTE INVENCION

El propósito técnico de la presente divulgación es proporcionar una clase de compuestos con actividad agonística de receptor GLP-1R.

Según un aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en la que

R₁ se selecciona de halógeno, -CN, -OH, deuterio, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆; el -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆ o -alquinilo C₂₋₆ está sustituido con 0-3 F;

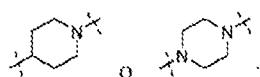
el subíndice m es un número entero de 1 o 2;

A es fenilo o piridilo;

R₄ es halógeno, -OH, deuterio, -alquilo C₁₋₆ o -alcoxi C₁₋₆;

el subíndice n es un número entero de 0 o 1;

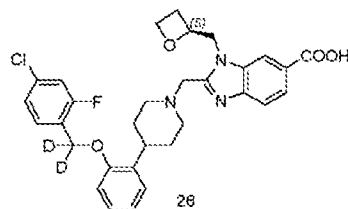
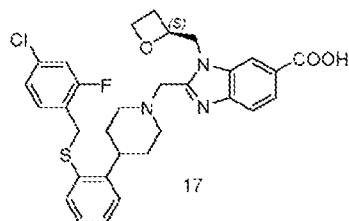
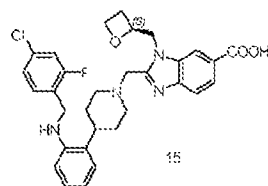
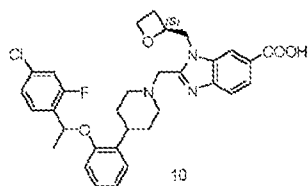
B es



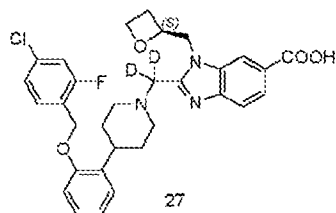
R₅ es -alquilo C₁₋₆;

el subíndice o es un número entero de 0;

o un compuesto seleccionado de uno de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



y



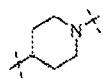
Preferiblemente, en la estructura del compuesto representado mediante la fórmula (IV) de la presente divulgación, el R₁ es -F, -Cl, -Br, -CN, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆ o -alquinilo C₂₋₆;

m es 2;

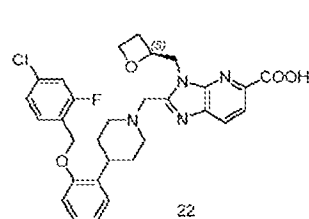
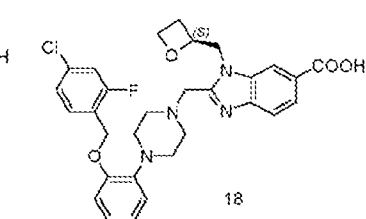
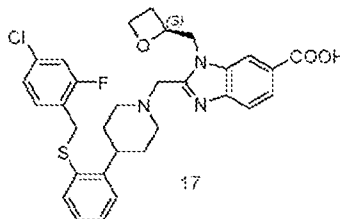
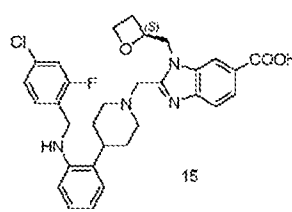
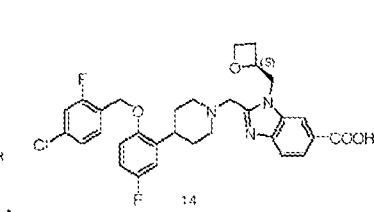
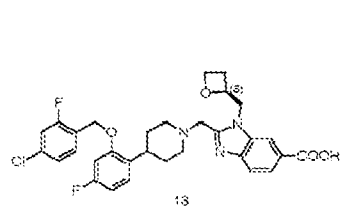
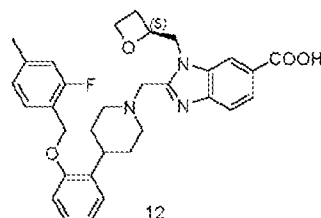
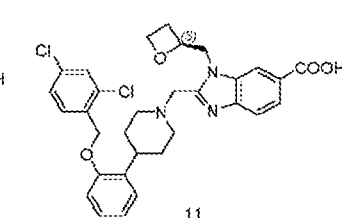
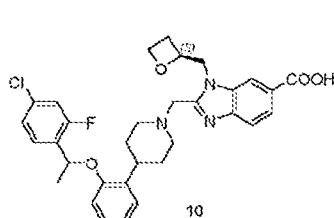
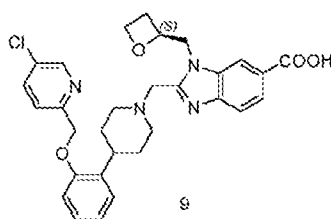
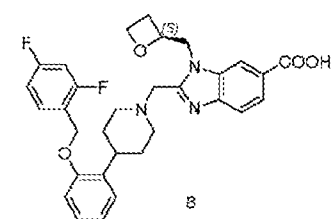
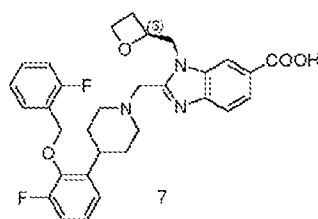
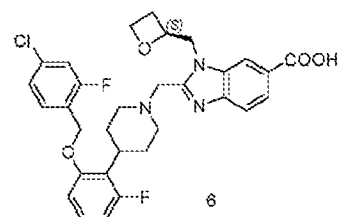
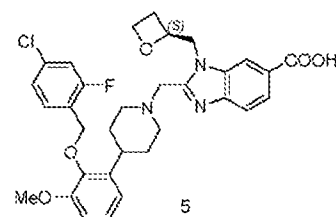
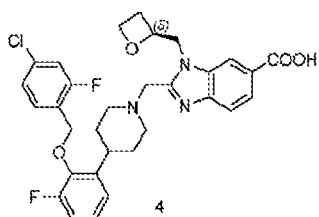
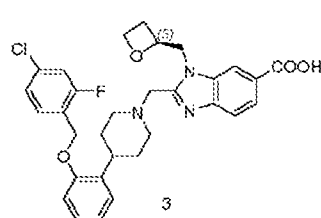
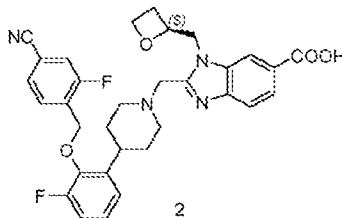
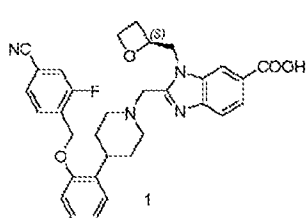
A es fenilo;

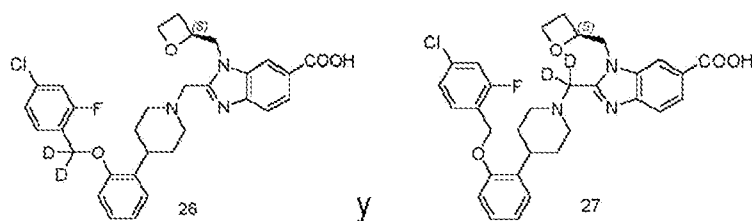
R₄ es -F o -Cl;

B es



Más preferiblemente, el compuesto según la presente divulgación se selecciona de uno de los siguientes compuestos:





Según otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos anteriores representados mediante la fórmula (IV) o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquiera de los compuestos listados anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como principio activo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica anterior para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo activando un receptor GLP-1R.

En realizaciones específicas, las enfermedades relacionadas con el metabolismo se seleccionan de una cualquiera de intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, dislipidemia, diabetes tipo 1 (T1D), diabetes tipo 2 (T2D), hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, hipertensión, obesidad, hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, cirrosis y letargo.

Efectos beneficiosos

La presente divulgación sintetiza una clase novedosa de compuestos agonistas del receptor GLP-1R, que se confirma mediante experimentos farmacológicos que tienen una buena actividad agonística sobre el receptor GLP-1R, y por tanto pueden usarse para el tratamiento de enfermedades metabólicas relacionadas con el receptor GLP-1R. Además, el compuesto de la presente divulgación presenta también propiedades de metabolismo de fármacos excelentes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

A continuación en el presente documento se describirá en detalle la presente divulgación. Antes de proceder con la descripción, debe entenderse que los términos usados en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas no deben interpretarse como que están limitados a los significados ordinarios y de diccionario, sino que deben interpretarse según el significado y el concepto correspondiente a los aspectos técnicos de la presente divulgación basándose en el principio que permite a los inventores definir de manera apropiada los términos para su óptima interpretación.

Según la presente divulgación, todos los términos citados en el presente documento tienen los mismos significados que los entendidos por los expertos en la técnica, a menos que se establezca lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sal" se refiere a compuestos que contienen cationes y aniones que pueden producirse mediante la protonación de sitios que aceptan protones y/o la desprotonación de sitios que disponen de protones. Merece la pena indicar que la protonación del sitio que acepta protones conduce a la formación de sustancias catiónicas cuya carga está equilibrada por la presencia de aniones fisiológicos, mientras que la desprotonación del sitio que dispone de protones conduce a la formación de sustancias aniónicas cuya carga está equilibrada por la presencia de cationes fisiológicos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa que la sal es farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canfórico, ácido dodecilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido salicílico, ácido cis-mucónico, etc.; o (2) sales de adición de base, formadas con una cualquiera de las bases conjugadas de los ácidos inorgánicos anteriores, incluyendo la base conjugada un componente de catión seleccionado de Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , $\text{NH}_x\text{R}_{4-x}^+$, en donde $\text{NH}_x\text{R}_{4-x}^+$ (R es alquilo C_{1-4} y el subíndice x es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4) representa el catión en la sal de amonio cuaternario. Debe entenderse que todas las sales que implican sales farmacéuticamente aceptables incluyen la forma de adición de disolvente (solvato) o la forma cristalina (polimorfo) tal como se definen en el presente documento para las mismas sales de adición de ácido.

El término "alquilo C_{1-M}" se refiere a un alquilo que contiene 1-M átomos de carbono, por ejemplo, en donde M es un número entero que tiene los siguientes valores: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un alquilo que contiene 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, alquilo inferior incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

El término "cicloalquilo C_{3-M}" se refiere a un cicloalquilo que contiene 3-M átomos de carbono, por ejemplo, en donde M es un número entero con los siguientes valores: 4, 5, 6, 7, 8. Por ejemplo, el término "cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a un cicloalquilo que contiene 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término "arilo" se refiere a un sistema aromático, que puede ser un único anillo o anillos poliaromáticos que están condensados o ligados entre sí de modo que al menos una porción de los anillos condensados o ligados forman un sistema aromático conjugado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo. El arilo puede estar sustituido opcionalmente, tal como arilo o heterociclo que puede estar sustituido con 1-4 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, -NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alcoxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino o ariltio.

El término "sustituido" significa que el grupo de referencia puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales, y los grupos adicionales se seleccionan individual e independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidrocarburo heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo y amino, incluyendo grupos amino monosustituídos y disustituídos y derivados protegidos de los mismos.

El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionados mediante la presente divulgación y la composición farmacéutica que comprende el compuesto proporcionado mediante la presente divulgación pueden estar en diversas formas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, formas en disolución, suspensiones y aerosoles, y pueden estar presentes en un portador o diluyente sólido o líquido adecuado y en un aparato para inyección o infusión estéril adecuado.

Diversas formas de dosificación de la composición farmacéutica de la presente divulgación pueden prepararse según métodos de preparación convencionales en el campo de la farmacia. Por ejemplo, la dosis unitaria de la formulación contiene 0,05-200 mg del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado/a mediante la presente divulgación, preferiblemente, la dosis unitaria de la formulación contiene 0,1 mg-100 mg del compuesto.

El compuesto y la composición farmacéutica de la presente divulgación pueden usarse clínicamente en mamíferos, incluyendo humanos y animales, y pueden administrarse por medio de las vías oral, nasal, dérmica, pulmonar o gastrointestinal. La administración oral es la más preferida. La dosis diaria óptima es de 0,01-200 mg/kg de peso corporal en una sola dosis o 0,01-100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Independientemente del método de administración, la dosis óptima para un individuo debe depender del tratamiento específico. Es común empezar con una dosis pequeña y aumentar gradualmente la dosis hasta encontrar la dosis más adecuada.

En la presente divulgación, el término "cantidad efectiva" puede hacer referencia a una cantidad efectiva de la dosis y al periodo de tiempo requerido para conseguir el efecto deseado. La cantidad efectiva puede variar dependiendo de ciertos factores, tales como el tipo de enfermedad o estado de la enfermedad en el momento de tratamiento, la configuración del órgano del sujeto particular al que se esté administrando, el tamaño del paciente individual o la gravedad de la enfermedad o del síntoma. La cantidad efectiva de un compuesto particular puede determinarse empíricamente por parte de los expertos en la técnica sin experimentos excesivos.

Una formulación típica se prepara mezclando el compuesto de la presente divulgación y un portador, diluyente o excipiente. Un portador, diluyente o excipiente adecuado se conoce ampliamente por los expertos en la técnica e incluye sustancias tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, sustancias hidrófilas o hidrófobas, gelatina, aceites, disolventes, agua, etc.

El portador, diluyente o excipiente particular empleado dependerá del modo y propósito de uso del compuesto de la presente divulgación. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes considerados seguros y efectivos para su administración a mamíferos por los expertos en la técnica. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, tal como agua, y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen uno o más de agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicol (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. La formulación puede incluir también uno o más tampones, estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, lubricantes, emulsionantes, suspensiones, conservantes, antioxidantes, opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, especias, aromatizantes u otros aditivos conocidos para posibilitar que el fármaco se fabrique o use en una forma aceptable.

Cuando el compuesto de la presente divulgación se usa en combinación con al menos otro fármaco, los dos o más fármacos pueden usarse por separado o en combinación, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

El compuesto o la composición farmacéutica de la presente divulgación puede administrarse por separado o en combinación en cualquier forma conocida de administración oral, inyección intravenosa, administración rectal, administración vaginal, absorción transdérmica, otra forma de administración local o sistémica al sujeto.

5 La composición farmacéutica puede incluir también uno o más tampones, estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, lubricantes, emulsionantes, suspensiones, conservantes, antioxidantes, opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, especias, aromatizantes u otros aditivos conocidos para posibilitar que la composición farmacéutica se fabrique o use en una forma aceptable.

10 El fármaco de la presente divulgación es administra preferiblemente por vía oral. Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, formulaciones en polvo o en gránulos. En las formas de dosificación sólidas, el compuesto o la composición farmacéutica de la presente divulgación está mezclado/a con al menos un excipiente, diluyente o portador inerte. Los excipientes, diluyentes o portadores adecuados incluyen sustancias tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, o almidón, lactosa, sacarosa, manitol, ácido silícico, etc.;
15 aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginato, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, goma arábica, etc.; agentes humectantes tal como glicerina, etc.; disgregantes tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, silicato complejo específico, carbonato de sodio, etc.; bloqueadores de la disolución tal como parafina, etc.; promotores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, etc.; adsorbentes tales como caolín, bentonita, etc.; lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol sólido,
20 dodecilsulfato de sodio, etc. En el caso de cápsulas y comprimidos, la forma de dosificación puede incluir también un tampón. También pueden usarse tipos similares de composiciones sólidas como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras, usando lactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular como excipientes.

25 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto o de la composición farmacéutica del mismo de la presente divulgación, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tal como agua u otros disolventes; solubilizantes y emulsionantes tales como etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butanodiol, dimetilformamida; aceites (por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de gérmenes de
30 maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo); glicerina; alcohol tetrahidrofurfurílico; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y sorbitol deshidratado; o mezclas de varias de estas sustancias, etc.

Además de estos diluyentes inertes, la composición puede incluir también excipientes, tales como uno o más de agentes humectantes, emulsionantes, suspensiones, edulcorantes, aromatizantes y especias.

35 En el caso de suspensiones, además del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado/a mediante la presente divulgación o la composición farmacéutica que contiene el mismo/la misma de la presente divulgación, las suspensiones pueden contener además portadores tales como agentes de suspensión tales como alcohol isoestearílico etoxilado, polioxietilensorbitol, éster de sorbitol deshidratado, celulosa microcristalina, AIO(OH), bentonita, agar y goma tragacanto, o mezclas de varias de estas sustancias, etc.

40 El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado/a mediante la presente divulgación o la composición farmacéutica que contiene el mismo/la misma de la presente divulgación puede administrarse en otras formas de administración tópica, incluyendo cremas, polvos, pulverizaciones e inhalantes. El fármaco puede mezclarse en condiciones estériles con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelente según se desee. También se pretende que las formulaciones oftálmicas, las pomadas oftálmicas, los polvos y las disoluciones estén dentro del alcance de la presente divulgación.

45 Además, la presente divulgación cubre también kits (tal como envasado farmacéutico). Los kits proporcionados pueden contener la composición farmacéutica o el compuesto descrita/o en el presente documento y un recipiente (por ejemplo, vial, ampolla, frasco, jeringa y/o subpaquete u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden contener opcionalmente un segundo recipiente, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable para diluir o suspender la composición farmacéutica o el compuesto descrita/o en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas o los compuestos descritos/os en el
50 presente documento dispuestos en un primer recipiente y un segundo recipiente se combinan para formar una forma de dosificación unitaria.

55 En algunas realizaciones, los kits descritos en el presente documento contienen además instrucciones para usar el compuesto o la composición farmacéutica contenido/a en el kit. Los kits descritos en el presente documento pueden incluir también información requerida por agencias reguladoras, tal como la U.S. Food and Drug Administration (FDA). En algunas realizaciones, la información contenida en el kit es información de prescripción. En algunas realizaciones, los kits y las instrucciones se proporcionan para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un sujeto que lo necesite y/o para prevenir una enfermedad proliferativa en un sujeto que lo necesite. Los kits descritos en el presente documento pueden contener uno o más agentes farmacéuticos adicionales como composiciones
60 independientes.

La presente divulgación se describe en detalle adicional a continuación en el presente documento en relación con realizaciones específicas, pero la presente divulgación no está limitada a las siguientes realizaciones, y las realizaciones están previstas para ilustrar mejor ciertas implementaciones específicas de la presente divulgación y no deben interpretarse como que limitan el alcance de la presente divulgación en modo alguno. Las condiciones no indicadas en las realizaciones son condiciones convencionales. A menos que se especifique lo contrario, los reactivos e instrumentos usados en las siguientes realizaciones son todos productos disponibles comercialmente.

Las estructuras de los compuestos en las siguientes realizaciones se determinan mediante resonancia magnética nuclear (NMR) y/o espectrometría de masas (MS). Los desplazamientos de NMR (δ) se facilitan en unidades de 10^{-6} (ppm). La determinación de NMR usa un instrumento magnético nuclear Bruker AVANCE-400, y el disolvente de determinación es dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6), cloroformo deuterado (CDCl₃), metanol deuterado (CD₃OD), y el patrón interno es tetrametilsilano (TMS).

La determinación de MS usa un espectrómetro de masas FINNIGAN LCQAd (ESI) (fabricante: Thermo, modelo: Finnigan LCQ advantage MAX).

La cromatografía en columna usa generalmente gel de sílice de 200-300 de malla Yantai Huanghai silica gel como portador.

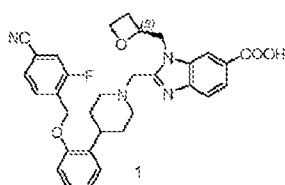
La temperatura de la reacción en la realización es temperatura ambiente, 20°C-30°C, a menos que se especifique lo contrario.

El sistema de elución de la cromatografía en columna adoptado en la realización incluye: A: sistema de diclorometano y metanol, B: sistema de n-hexano y acetato de etilo, C: sistema de éter de petróleo y acetato de etilo, D: sistema de acetona y éter de petróleo, y la relación en volumen del disolvente se ajusta según la polaridad del compuesto.

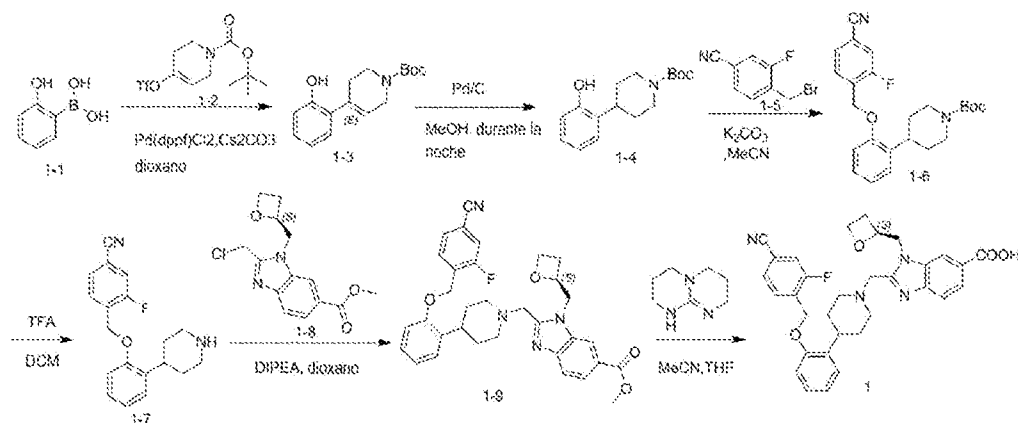
Abreviaturas usadas en los experimentos: D: deuterio; h: hora; min: minuto; EA: acetato de etilo; DMF: *N,N*-dimetilformamida; ml: mililitro; mmol: milimol; Cs₂CO₃: carbonato de cesio; PdCl₂(dtbpf): dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio; Boc: terc-butoxicarbonilo; THF: tetrahidrofuran; DCM: diclorometano; DIPEA: diisopropiletilamina; TFA: ácido trifluoroacético; TEA: trietilamina; THF: tetrahidrofuran; TBD: 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno; N: moles por litro.

Las siguientes realizaciones 16, 19-21, 23-25, 28-30 no son según la invención y se presentan solo con fines de ilustración.

Realización 1: Preparación del compuesto 1



El compuesto 1 se preparó usando el material de partida 1-1 según la siguiente ruta.



Etapas 1: Síntesis del producto intermedio 1-3

Se disolvió el material de partida 1-1 (1,25 g, 9,0 mmol) en dioxano (10 ml), entonces se añadieron a eso el producto intermedio 1-2 (3,00 g, 9,0 mmol), Cs_2CO_3 (4,42 g, 13,5 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,40 g, 5,4 mmol), se calentaron hasta 100°C y se hicieron reaccionar durante la noche. Tras completarse la reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo añadiendo 10 ml de agua y 20 ml de EA, se secó, y la fase orgánica se concentró y se sometió a cromatografía en columna para obtener el producto intermedio 1-3 (1,90 g, 76%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,20-7,09 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 2H), 5,85 (s a, 1H), 4,08 (s a, 2H), 3,64 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 2,47 (s a, 2H), 1,50 (s, 9H);

MS m/z (ESI): 276,1 $[\text{M}+1]$.

Etapas 2: Síntesis del producto intermedio 1-4

Se añadió el producto intermedio 1-3 (400 mg, 1,45 mmol) a metanol (6,0 ml), entonces se añadió a eso Pd al 5%/C (80 mg, 20%) y se hicieron reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto hidrogenado 1-4 (320 mg, 75%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,12-7,05 (m, 2H), 6,87 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,80 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,23 (s a, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,83 (s a, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,49 (s, 9H);

Etapas 3: Síntesis del producto intermedio 1-6

El producto intermedio 1-4 (320 mg, 1,15 mmol) y bromuro de bencilo sustituido, compuesto 1-5, (247 mg, 1,15 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml), entonces se añadió carbonato de potasio (319 mg, 2,31 mmol) a eso y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla, se le añadieron 10 ml de agua, se extrajo dos veces con EA, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto bruto de 1-6 como sólido blanco (370 mg, 78%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,64 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,02 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,89 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,24 (s a, 2H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,82 (s a, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapas 4: Síntesis del producto intermedio 1-7

Se añadió el producto intermedio 1-6 (350 mg, 0,85 mmol) a DCM (20 ml), entonces se añadió TFA (2,0 ml) a eso y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 2,0 horas. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla, se le añadió EA y se ajustó el pH a 8 con disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó y se concentró para obtener el producto intermedio 1-8 (270 mg), que se puso directamente en la siguiente reacción sin purificación.

Etapas 5: Síntesis del producto intermedio 1-9

El producto intermedio 1-7 (270 mg, 0,87 mmol) y el compuesto clorado 1-8 (205 mg, 0,69 mmol, sintetizado con referencia al documento WO2018109607) se disolvieron en dioxano (6 ml), y se añadió DIPEA (393 mg, 3,0 mmol) a eso, se calentaron hasta 50°C y se hicieron reaccionar. Tras completarse la reacción, se añadieron H_2O (5 ml) y EA (15 ml) para la extracción, y la fase orgánica se secó y se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el producto intermedio 1-9 (200 mg, 40%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,65 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,01 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,89 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,76-4,61 (m, 3H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,07-2,98 (m, 3H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H).

MS m/z (ESI): 569,2 $[\text{M}+1]$.

Etapas 6: Síntesis del compuesto 1

Se añadió el producto intermedio 1-9 (100 mg, 0,17 mmol) a un disolvente mixto de MeCN/THF (4 ml/4 ml), entonces se añadió 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (TBD) 0,97 N (0,4 ml) a eso y se llevó a cabo la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió TBD 0,97 N adicional (1,0 ml) a eso y se continuó con la reacción durante 2 horas. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente, se le añadió agua (6,0 ml). Se ajustó el pH del sistema a 5-6 con disolución acuosa de ácido cítrico 1 N y se le añadió a la mezcla EA (10 ml), se extrajo para obtener la fase orgánica, se secó y se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto 1 (70 mg, 72%).

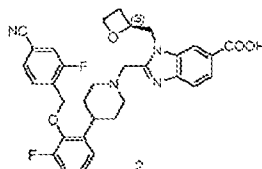
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12,74 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,80-7,74 (m, 3H), 7,65 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,22 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,08 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,97 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,82-

4,79 (m, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 3H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 4H).

MS m/z (ESI): 555,1 [M+1].

5

Realización 2: Preparación del compuesto 2



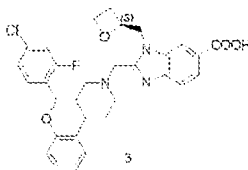
10 Según el método de síntesis similar de la realización 1, se reemplazó el material de partida ácido (3-fluoro-2-hidroxifenil)fenilborónico por 1-1 (2-hidroxifenilo) para preparar el compuesto 2.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,19 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,74-7,66 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 16,0Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 16,0Hz, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 3H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 4H).

15

MS m/z (ESI): 573,1 [M+1].

20 Realización 3: Preparación del compuesto 3



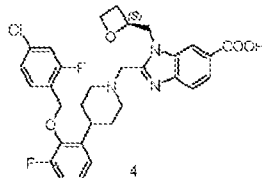
25 Según el método de síntesis similar de la realización 1, excepto adoptando 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno en la etapa 3 de la realización 1 en lugar del compuesto 1-5 (4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo), se preparó el compuesto 3 en el mismo método que en la realización 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,19 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 2H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 4H).

30

MS m/z (ESI): 564,2 [M+1].

35 Realización 4: Preparación del compuesto 4



40 Según el método de síntesis similar de las realizaciones 1 y 3, se reemplazó el material de partida ácido (3-fluoro-2-hidroxifenil)fenilborónico por 1-1 (2-hidroxifenilo) para preparar el compuesto 4.

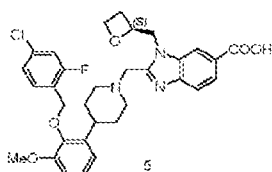
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,74 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 3H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 4H).

45

MS m/z (ESI): 582,0 [M+1].

Realización 5: Preparación del compuesto 5

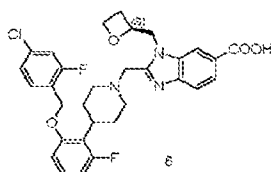
50



Según el método de síntesis similar de las realizaciones 1 y 3, se reemplazó el material de partida ácido (2-hidroxi-3-metoxifenil)fenilborónico por 1-1 (2-hidroxifenilo) para preparar el compuesto 5.

MS m/z (ESI): 594,1 [M+ 1].

Realización 6: Preparación del compuesto 6

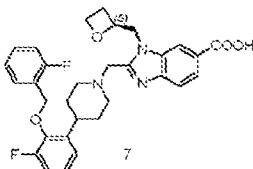


Según el método de síntesis similar de las realizaciones 1 y 3, se reemplazó el material de partida ácido (2-hidroxi-3-metoxifenil)fenilborónico por 1-1 (2-hidroxifenilo) para preparar el compuesto 6.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,71 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,79-7,54 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 4H), 1,60-1,58 (m, 2H).

MS m/z (ESI): 582,2 [M+1].

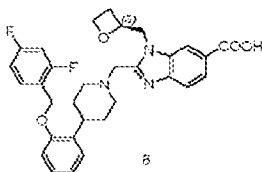
Realización 7: Preparación del compuesto 7



Se disolvieron 30 mg del compuesto 4 en 5 ml de metanol, se le añadieron 6 mg de Pd/C y se hidrogenó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para obtener el compuesto 7 (29 mg).

MS m/z (ESI): 548,2 [M+1].

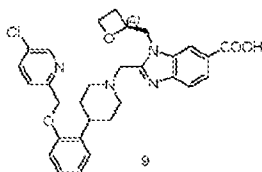
Realización 8: Preparación del compuesto 8



Según el método de síntesis similar de la realización 1, excepto adoptando 1-(bromometil)-2-fluoro-4-fluorobenceno en la etapa 3 de la realización 1 en lugar del compuesto 1-5 (4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo), se preparó el compuesto 8 en el mismo método que en la realización 1.

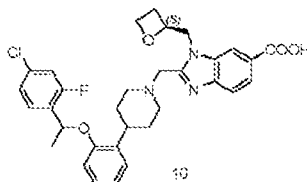
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,77 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 4H), 6,95-6,92 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,50-4,49 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,71-2,69 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 4H).

MS m/z (ESI): 548,2 [M+1].

Realización 9: Preparación del compuesto 9

5 Según el método de síntesis similar de la realización 1, excepto adoptando 2-(bromometil)-5-cloropiridina en la etapa 3 de la realización 1 en lugar del compuesto 1-5 (4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo), se preparó el compuesto 9 en el mismo método que en la realización 1.

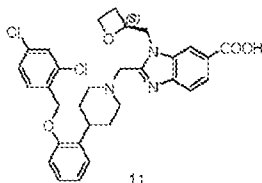
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,83 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35-8,39 (m, 2H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,01-2,86 (m, 3H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,44-2,22 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 4H). MS *m/z* (ESI): 547,2 [M+1].

Realización 10: Preparación del compuesto 10

20 Según el método de síntesis similar de la realización 1, excepto adoptando 4-cloro-1-(1-cloroetil)-2-fluorobenceno en la etapa 3 de la realización 1 en lugar del compuesto 1-5 (4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo), se preparó el compuesto 10 en el mismo método que en la realización 1.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,71 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,0Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 8,0Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 5,65 (c, *J* = 8,0Hz, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,72-2,70 (m, 1H), 2,43-2,41 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 4H), 1,61 (d, *J* = 8,0Hz, 3H).

30 MS *m/z* (ESI): 578,2 [M+1].

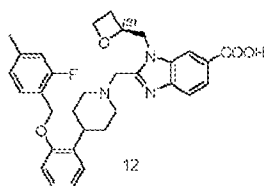
Realización 11: Preparación del compuesto 11

35 Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 11.

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,72 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 3H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 4H).

MS *m/z* (ESI): 580,2 [M+1].

Realización 12: Preparación del compuesto 12

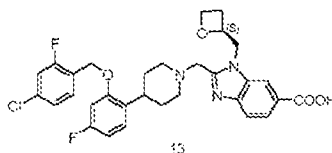


Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 12.

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,77 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 3H), 6,92-6,90 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,37-4,36 (m, 1H), 4,04-3,84 (m, 3H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 4H).

10 MS *m/z* (ESI): 544,2 [M+1].

Realización 13: Preparación del compuesto 13

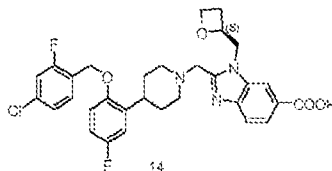


15 Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 13.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,72 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,84-2,68 (m, 3H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 4H);

MS *m/z* (ESI): 582,2 [M+1].

25 **Realización 14:** Preparación del compuesto 14

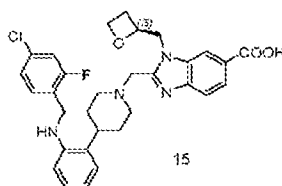


30 Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 14.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,67 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,72-2,70 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,22-2,21 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 4H)

MS *m/z* (ESI): 582,2 [M+1].

Realización 15: Preparación del compuesto 15



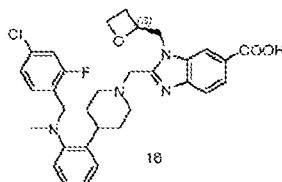
40 Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 15.

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,72 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 12,0Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,58-6,56 (m, 1H), 6,32 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 5,84 (s

a, 1H), 5,11-5,10 (m, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,51-4,50 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 3H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,42-2,34 (m, 3H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H).

5 MS m/z (ESI): 563,2 [M+1].

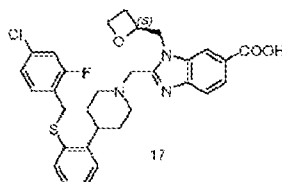
Realización 16: Preparación del compuesto 16



10 Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 16.

MS m/z (ESI): 577,2 [M+1].

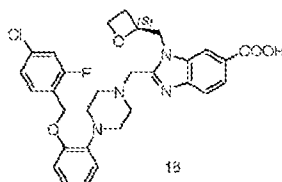
15 **Realización 17:** Preparación del compuesto 17



20 Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 17.

MS m/z (ESI): 580,2 [M+1].

Realización 18: Preparación del compuesto 18

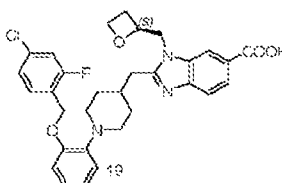


25 Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 18.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,24 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 3H), 5,07 (s, 2H), 4,77-4,70 (m, 2H), 4,61-4,57 (m, 2H), 4,48-4,44 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 3H), 2,67-2,65 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 3H), 2,40-2,35 (m, 2H).

MS m/z (ESI): 565,2 [M+1].

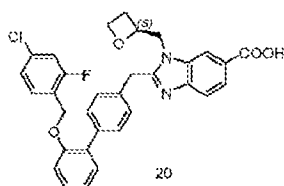
35 **Realización 19:** Preparación del compuesto 19



40 Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 19.

MS m/z (ESI): 564,2 [M+ 1].

Realización 20: Preparación del compuesto 20

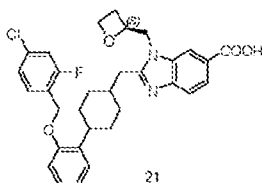


Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 20.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,74 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, *J*= 8,0Hz, 1H), 7,64 (d, *J*= 8,0Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 4H), 7,33-7,31 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,91-4,88 (m, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 3H), 4,34-4,31 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H).

MS *m/z* (ESI): 557,1 [M+1].

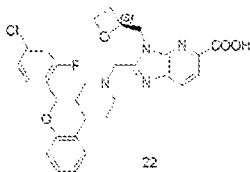
Realización 21: Preparación del compuesto 21



Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 21.

MS *m/z* (ESI): 563,2 [M+ 1].

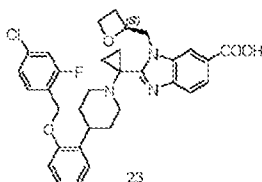
Realización 22: Preparación del compuesto 22



Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 22.

MS *m/z* (ESI): 565,2 [M+1].

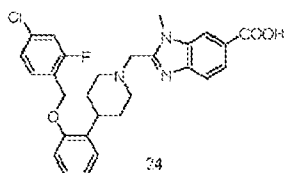
Realización 23: Preparación del compuesto 23



Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 23.

MS *m/z* (ESI): 590,2 [M+1].

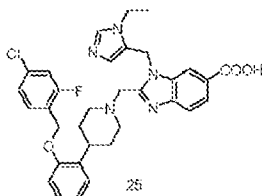
Realización 24: Preparación del compuesto 24



Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 24.

MS m/z (ESI): 508,1 [M+1].

5 **Realización 25:** Preparación del compuesto 25

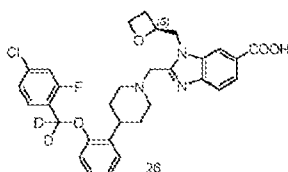


Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 25.

10

MS m/z (ESI): 602,2 [M+1].

Realización 26: Preparación del compuesto 26



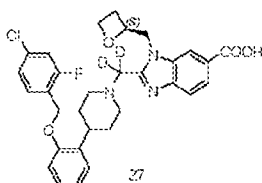
15

Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 26.

MS m/z (ESI): 566,2 [M+1].

20

Realización 27: Preparación del compuesto 27



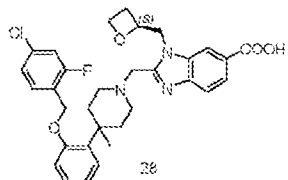
25

Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 26.

MS m/z (ESI): 566,2 [M+1].

Realización 28: Preparación del compuesto 28

30

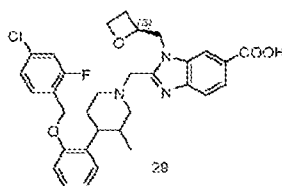


Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 28.

35

MS m/z (ESI): 578,2 [M+1].

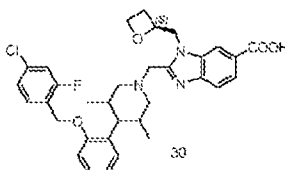
Realización 29: Preparación del compuesto 29



Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 29.

5 MS m/z (ESI): 578,2 [M+1].

Realización 30: Preparación del compuesto 30



10 Según el método de síntesis similar de la realización 1, se preparó el compuesto 30.

MS m/z (ESI): 592,2 [M+ 1].

15 **Realización de prueba 1: Prueba de actividad de ensayo de cAMP de GLP-1R**

Este experimento pretende verificar la actividad agonística del compuesto de la presente divulgación sobre el receptor GLP-1R humano.

20 Reactivos principales:

Kit de detección de cAMP, Cisbio (n.º de cat. 62AM4PEJ)
HEPES 1 M, Invitrogen (n.º de cat. 15630-106)
1X HBSS, Invitrogen (n.º de cat. 14025)
BSA, Sigma (n.º de cat. B2064-100G)
IBMX, Sigma (n.º de cat. 15879)
7-37, Hao Yuan (n.º de cat. HY-P0055)

Medio de cultivo:

Diana	Línea celular huésped	Clon
GLP-1R	HEK293	N/A

25 Consumibles e instrumentos principales:

OptiPlate-384, blanca, PerkinElmer (n.º de cat. 6007290);
Placa de 384 pocillos para Echo, Labcyte (n.º de cat. P-05525);
EnVision, PerkinElmer;
Contador Vi-cell, Beckman (analizador de viabilidad celular n.º de cat. Vi-CELL™ XR)

Método experimental:

30 a) Preparación de la placa de fuente de compuesto:

Los compuestos se diluyeron 4 veces empezando a 100 µM a partir de DMSO usando Bravo para un total de 10 puntos.

El compuesto de referencia, polipéptido GLP-1, (7-37) se diluyó 4 veces empezando a partir de 500 nM en DMSO usando Bravo para un total de 10 puntos.

b) Preparación de la suspensión celular:

- 1) Se descongeló rápidamente 1 vial de células GLP-1R en un baño de agua a 37°C.
- 2) La suspensión de las células se transfirió a 10 ml de HBSS en un tubo cónico de 15 ml.
- 3) Las células se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 min a temperatura ambiente para hacer precipitar las células.
- 4) El sobrenadante se aspiró cuidadosamente, y teniendo cuidado de no aspirar las células.
- 5) Las células se relajaron acelerando la precipitación y entonces la precipitación celular se resuspendió en 10 ml de HBSS. Se usó una pipeta estéril para mover el fluido hacia arriba y hacia abajo para eliminar los grumos.
- 6) Se contó la concentración de células y se determinó la viabilidad celular en Vi-cell.
- 7) Las células GLP-1R se resuspendieron en el tampón de prueba a una concentración de 2,0x10⁵/ml células.
- 8) 10 µl de célula GLP-1R se transfirieron a una placa de 384 pocillos OptiPlate.

c) Transferencia del compuesto:

- 1) 100 nl del compuesto se transfirieron a una placa OptiPlate-384 usando un Echo Transfer.
- 2) La placa se hizo rotar a 1000 rpm durante 5 segundos.

d) Análisis de cAMP de HTRF de los agonistas:

- 1) La placa se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir reactivos de detección.
- 2) Se usó una pipeta de múltiples canales eléctrica para añadir 10 µl de reactivos de detección respectivamente.
- 3) La placa de 384 pocillos se cubrió con membrana TopSeal-A y se incubó durante 60 min a temperatura ambiente.

Se descargó la TopSeal-A y se leyó en EnVision.

Los datos de prueba específicos se muestran en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Compuesto	CE ₅₀ , (nM)	Compuesto	CE ₅₀ , (nM)	Compuesto	CE ₅₀ , (nM)
1	3,4	2	0,8	3	0,9
4	0,7	5	15	6	8,1
7	5	8	3,2	9	34,8
10	26	11	2,9	12	1,0
13	5,8	14	3,7	15	7,5
16	>100	17	53	18	10,7
19	>100	20	24,6	21	>100
22	2,1	23	>100	24	>100
25	>100	26	1,8	27	2,3
28	>100	29	>100	30	>100
PF-06882961	0,8	Ref-01	1	Ref-02	1

Conclusión: Los compuestos de la presente divulgación muestran una buena actividad agonística de receptor GLP-1R.

Realización de prueba 2: Evaluación farmacocinética en ratas:

Las concentraciones de fármaco en el plasma de ratas se sometieron a prueba en diferentes momentos tras la administración de los compuestos mediante sonda nasogástrica usando ratas como animales de prueba. Se estudió el comportamiento farmacocinético de los compuestos de la presente divulgación en ratas y se evaluaron sus características farmacocinéticas. En cada grupo de realizaciones, se seleccionaron 3 ratas con un peso corporal similar y se les administró por vía oral una dosis de 10 mg/kg en una única administración. Se tomó sangre de los animales en los puntos de tiempo de 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h tras la administración. Se usó el método de análisis de LC-MS/MS para detectar el contenido del compuesto en plasma, y el límite inferior de cuantificación del método fue 20 ng/ml. Los datos de concentración en plasma se contaron usando el software de análisis cinético metabólico WinNonlin 7.0, y los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el análisis no compartimental (NCA), tal como se muestra en la tabla 2 más adelante.

Protocolo experimental:

Fármacos experimentales: Compuestos de la presente divulgación y compuestos de referencia.

Configuración del fármaco: Se tomó una cierta cantidad de fármaco, se le añadió una disolución acuosa de Klucel LF al 2%+Tween 80 al 0,1% para preparar una disolución clara o una suspensión uniforme.

Administración: Se les administró a las ratas mediante sonda nasogástrica tras ayuno durante la noche a una dosis de 10 mg/kg.

Funcionamiento: Se les administró a las ratas mediante sonda nasogástrica, y se tomó sangre de la vena de la cola antes de la administración y 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h tras la administración, se colocó en tubos de muestra heparinizados, se centrifugó a 4°C, 3500 rpm durante 10 min, para separar el plasma, se almacenó a -20°C y se alimentó 2 horas tras la administración.

Determinación del contenido de compuestos de prueba en plasma de rata tras la administración del fármaco mediante sonda nasogástrica: 50 µl de muestras de plasma se descongelaron a temperatura ambiente, se les añadió 130 µl de disolución de trabajo de patrón interno (1000 ng/ml, acetónitrilo, tolbutamida), se sometió a vórtex durante aproximadamente 1 min y entonces se centrifugó durante 10 min a 4°C y 13000 rpm. 50 µl de sobrenadante se mezclaron con 100 µl de acetónitrilo al 50% en agua y entonces se inyectó la muestra para el análisis de LC/MS/MS.

Los resultados de los parámetros farmacocinéticos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Datos de metabolismo del fármaco de ratas

Compuesto	Dosis (mg/kg)	T _{máx.} (h)	C _{máx.} (ng/ml)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	T _{1/2} (h)
3	10	0,25	1160	1033	2,58
4	10	0,83	90	417	2,11
12	10	0,25	1018	1319	2,68
PF-06882961	10	0,42	55	179	6,88
Ref-01	10	0,33	105	351	3,20
Ref-02	10	0,25	171	229	5,52

Conclusión: En comparación con los compuestos de referencia PF-06882961, Ref-01 y Ref-02, los compuestos de la presente divulgación tienen una mejor absorción, una mayor exposición al fármaco en sangre, y tienen propiedades de metabolismo de fármaco excelentes.

Realización de prueba 3: Evaluación farmacocinética de macaco cangrejero

Las concentraciones de fármaco en el plasma de macacos cangrejeros se sometieron a prueba en diferentes momentos tras la inyección intravenosa y la administración oral de los compuestos usando macacos cangrejeros como animales de prueba. Se estudió el comportamiento farmacocinético de los compuestos de la presente divulgación en macacos cangrejeros y se evaluaron sus características farmacocinéticas. En cada grupo de realizaciones, se seleccionaron 2 macacos cangrejeros con un peso corporal similar, se les administró una dosis de 1 mg/kg mediante inyección intravenosa y una dosis de 50 mg/kg mediante administración oral en una sola administración.

Edad de los macacos cangrejeros en el momento de administración: aproximadamente 2-4 años de edad; peso corporal: 3,0-4,6 kg al principio de la administración; 4 monos; sexo: macho.

Grupo intravenoso: La concentración final de 0,5 mg/ml se preparó para administración intravenosa, y el disolvente de la preparación era el 5% de DMSO + el 45% de PEG400 + el 50% de agua, y la preparación estaba en una disolución clarificada.

- 5 Grupo oral: La concentración final de 10 mg/ml se preparó para administración oral, y el disolvente de la preparación era el 5% de DMSO + el 45% de PEG400 + el 50% de agua, y la preparación estaba en una suspensión homogénea.

10 Se tomó sangre de los animales en los puntos de tiempo de 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h, 12 h, 24 h tras la administración. Se usó el método de análisis de LC-MS/MS para detectar el contenido del compuesto en plasma, y el límite inferior de cuantificación del método fue 20 ng/ml. Los datos de concentración en plasma se contaron usando el software de análisis de datos cinéticos metabólicos WinNonlin 7.0, y los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el análisis no compartimental (NCA), tal como se muestra en la tabla 3 a continuación.

15 Determinación del contenido de compuestos de prueba en el plasma de macacos cangrejeros tras la administración de fármaco: Tras tomar muestras de sangre, se colocaron en un tubo de centrifugación en baño de hielo marcado y se centrifugó rápidamente para separar el plasma. Condiciones de centrifugación: 4000 rpm, 10 minutos, 4°C, y el plasma se almacenó a -40°C o menor para las pruebas.

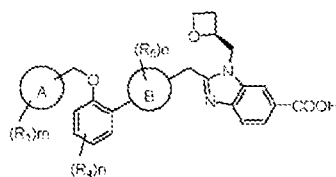
20 Los resultados de los parámetros farmacocinéticos se muestran en la tabla 3.

Compuesto	Dosis (mg/kg)	T _{máx.} (h)	C _{máx.} (ng/ml)	C _{24h}	AUC _{0-24h} (ng·h/ml)(h)	T _{1/2}	Cl (ml/h/kg)	F (%)
3	1, IV	0,083	1590	-	898	0,98	1154	
	50, PO	2,5	2435	597	23010	22,6		51,2
PF-06882961	1, IV	0,083	2225	-	1074	1,14	956	
	50, PO	1,75	2046	41,4	4329	10,9		8,0

25 Conclusión: En comparación con el compuesto de referencia PF-06882961, en la misma preparación y dosis, el compuesto de la presente divulgación tiene propiedades farmacocinéticas significativamente mejores en macacos cangrejeros. Tras la administración oral del compuesto de la presente divulgación, el compuesto tiene una mayor exposición en sangre y tiene todavía altas concentraciones en sangre tras 24 horas, tiene una biodisponibilidad oral significativamente mejor y es adecuado para la administración oral.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IV)

en la que

R₁ es halógeno, -CN, -OH, deuterio, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆ o -alquinilo C₂₋₆; el -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆ o -alquinilo C₂₋₆ está sustituido con 0-3 F;

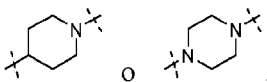
el subíndice m es un número entero de 1 o 2;

A es fenilo o piridilo;

R₄ es halógeno, -OH, deuterio, -alquilo C₁₋₆ o -alcoxi C₁₋₆;

el subíndice n es un número entero de 0 o 1;

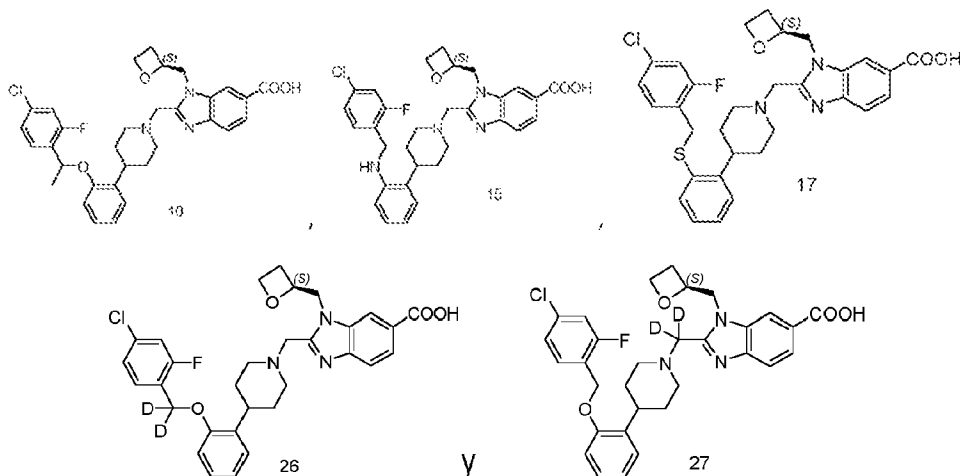
B es



R₅ es -alquilo C₁₋₆;

el subíndice o es un número entero de 0;

o un compuesto seleccionado de uno de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



2.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el/la que, en la estructura del compuesto representado mediante la fórmula (IV) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R₁ es -F, -Cl, -Br, -CN, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆ o -alquinilo C₂₋₆;

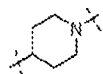
el subíndice m es 2;

A es fenilo;

R₄ es -F o -Cl;

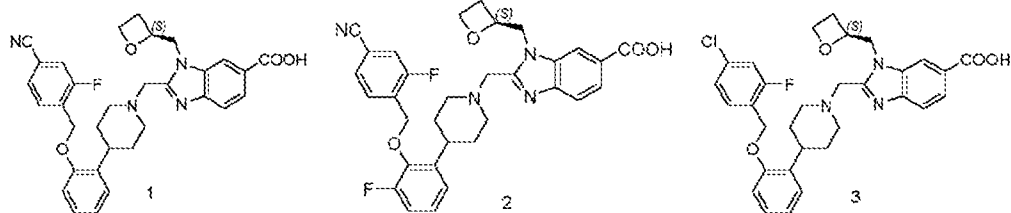
B es

5

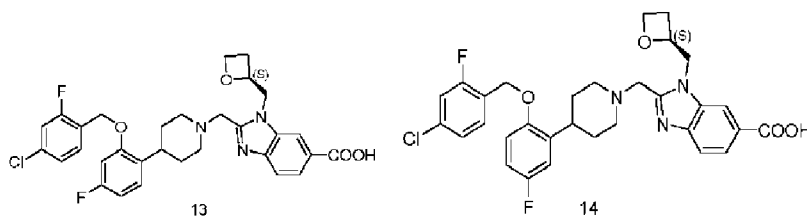
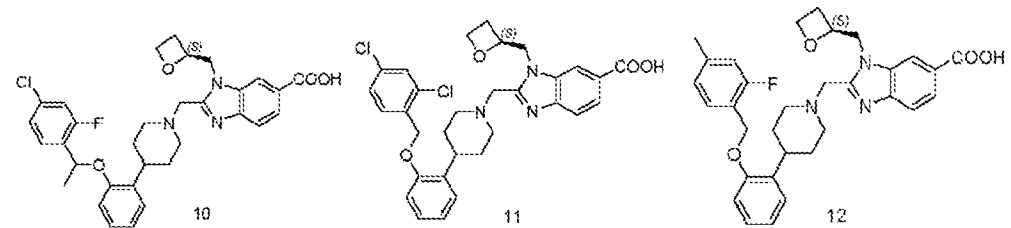
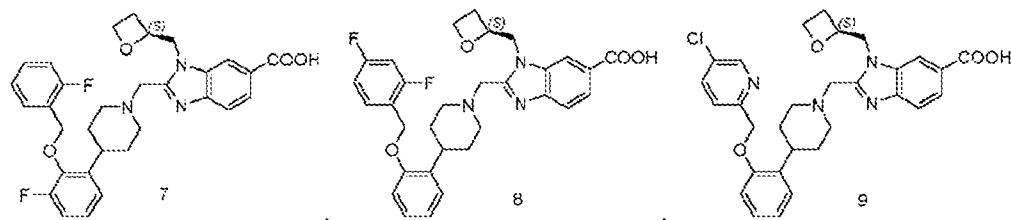
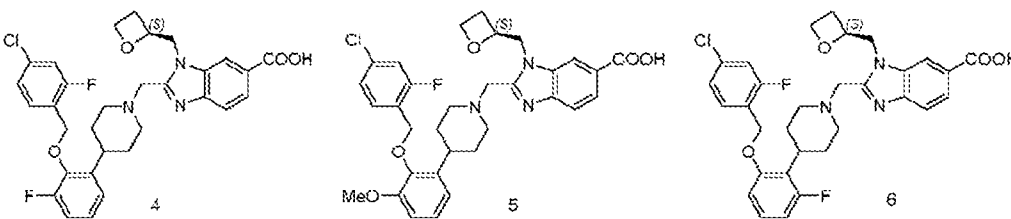


3.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, seleccionándose el compuesto de uno de los siguientes compuestos:

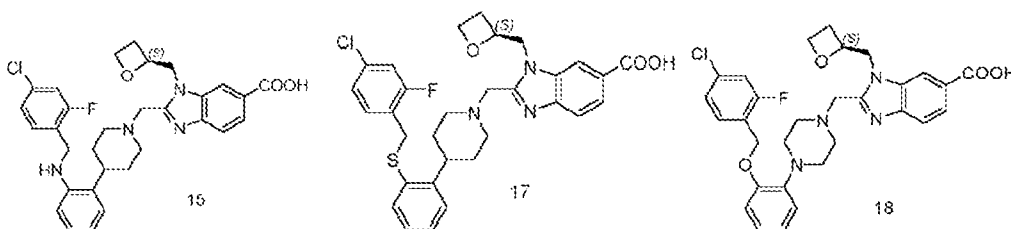
10

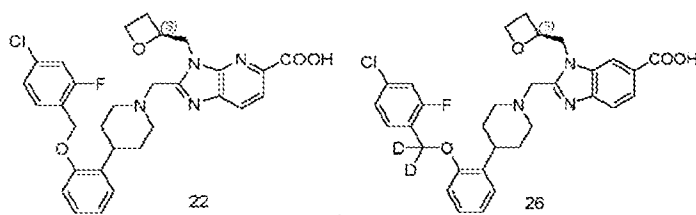


15

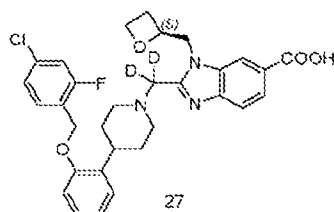


20





y



4.- Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como principio activo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición farmacéutica según la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo activando un receptor GLP-1R.

6.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, seleccionándose las enfermedades relacionadas con el metabolismo de una cualquiera de intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, dislipidemia, diabetes tipo 1 (T1D), diabetes tipo 2 (T2D), hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), dislipidemia diabética, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, hipertensión, obesidad, hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, cirrosis y letargo.