

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 788**

51 Int. Cl.:

C07F 9/53	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	A61K 31/155	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	A61K 31/675	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)	A61K 38/26	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)	C07F 9/6561	(2006.01)
A61K 33/42	(2006.01)	C07F 9/6568	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	C07F 9/6584	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)		
A61P 3/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2021 PCT/CN2021/075488**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2021 WO21155841**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2021 E 21751080 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024 EP 4097099**

54 Título: **Agonistas heterocíclicos de GLP-1**

30 Prioridad:

07.02.2020 WO PCT/CN2020/074537
14.08.2020 WO PCT/CN2020/109304

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2024

73 Titular/es:

GASHERBRUM BIO, INC. (100.0%)
601 Gateway Blvd., Suite 900
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

MENG, QINGHUA;
LIN, XICHEN;
ZHANG, HAIZHEN;
XING, WEIQIANG;
LEI, HUI y
JENNINGS, ANDREW

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 986 788 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

Agonistas heterocíclicos de GLP-1

5 CAMPO TÉCNICO

La presente divulgación se refiere a agonistas de GLP-1, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos.

FONDO

10 Las hormonas metabólicas de la incretina, incluidos el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulíntrópico dependiente de la glucosa (GIP), son importantes en la regulación de la homeostasis de la glucosa. Se ha demostrado que los medicamentos dirigidos a esta familia de péptidos intestinales, como los agonistas del GLP-1, suprimen la producción de glucagón, disminuyen la motilidad gástrica y aumentan la saciedad.

15 La diabetes mellitus hace referencia a un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por una hiperglucemia persistente. La forma más común, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), es una afección adquirida que representa más del 90% de los casos de diabetes. La aparición típica se produce en adultos obesos o sedentarios y comienza con la resistencia a la insulina. Aunque los cambios en el estilo de vida pueden ser útiles en el tratamiento de este trastorno, los pacientes con DMT2 pueden tener que tomar medicamentos antidiabéticos, como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, los inhibidores de SGLT2 y las sulfonilureas, entre otros.

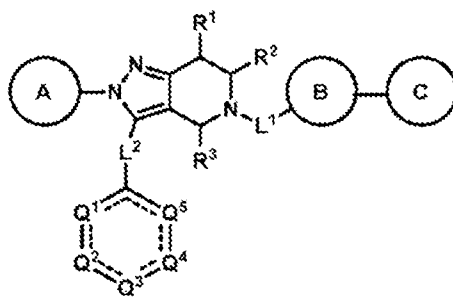
20 En individuos sanos, las hormonas incretinas polipéptido insulíntrópico dependiente de la glucosa (GIP) y péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) modulan en tándem la respuesta secretora de insulina a la ingestión de glucosa. Mientras que este efecto incretina está significativamente disminuido (si es que está presente) en los casos de DMT2, el GLP-1 conserva propiedades insulíntrópicas, incluso cuando la respuesta pancreática endocrina al GIP está efectivamente detenida. Por ello, los miméticos de la incretina y otras terapias basadas en el GLP-1 pueden ayudar a estimular la producción de insulina en pacientes con DMT2.

25 Se dice que el documento US 2019/300526 A1 divulga compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son moduladores del receptor C5a.

RESUMEN

35 La presente solicitud describe agonistas heterocíclicos de GLP-1, así como composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos aquí divulgados. También se proporcionan compuestos de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos para su uso en métodos para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociados al GLP-1.

40 En consecuencia, se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



Formula (I)

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en el que:

Q¹, Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ se definen según (AA) o (BB) a continuación:

(AA)

60 Q¹ y Q⁵ se seleccionan independientemente del grupo formado por N, CH y CR^{QA};

Q², Q³, y Q⁴ se seleccionan independientemente del grupo formado por N, CH, CR^{QA} y CR^{QB}, siempre que al menos uno de Q², Q³, y Q⁴ sea CR^{QB};

65 cada es un enlace sencillo o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q¹-Q⁵ sea aromático;

(BB)

Q es un enlace;

Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ se seleccionan independientemente del grupo formado por O, S, N, NH, NR, CH, CR^{QA}, y CR^{QB}, siempre que al menos uno de Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ sea CR^{QB};

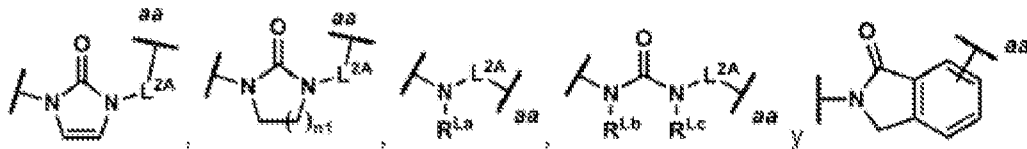
cada es un enlace sencillo o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q¹-Q⁵ sea aromático;
R^{QB} es P(=O)R^aR^b, donde R^a and R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y halo; y arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C₁₋₃ seleccionados independientemente; o

R^a y R^b tomados junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido forman un anillo que incluye de 5-8 átomos de anillo, en el que de 0-2 átomos de anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) son heteroátomos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alquilo C₁₋₆ seleccionado de forma independiente;

cada R^{QA} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (a) halo; (b) ciano; (c) OH; (d) -NR^cR^d; (e) C(=O)NR^cR^d; (f) S(=O)_{0,2}R^e; (g) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente; (h) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo y alcoxi C₁₋₆; i) heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo formado por alquilo C₁₋₆ y C(=O)(alquilo C₁₋₆); j) arilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con C(=O)(alquilo C₁₋₆) de 1-3 seleccionados independientemente; y k) heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con de 1-6 R^g seleccionados independientemente;

o un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el átomo al que está unido cada uno, forma un anillo que incluye de 5 a 8 átomos de anillo, en el que de 0 a 2 átomos de anillo son heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por O, N y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos R^h seleccionados independientemente;

L² se selecciona del grupo formado por:



donde aa representa el punto de unión al anillo que contiene Q¹-Q⁵;

n1 es un número entero comprendido entre 1-3;

L^{2A} es un enlace o alquileno C₁₋₁₀;

R^{La} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆ y C(=O)(alquilo C₁₋₆);

cada uno de R^{Lb} y R^{Lc} se selecciona independientemente del grupo formado por H y alquilo C₁₋₆;

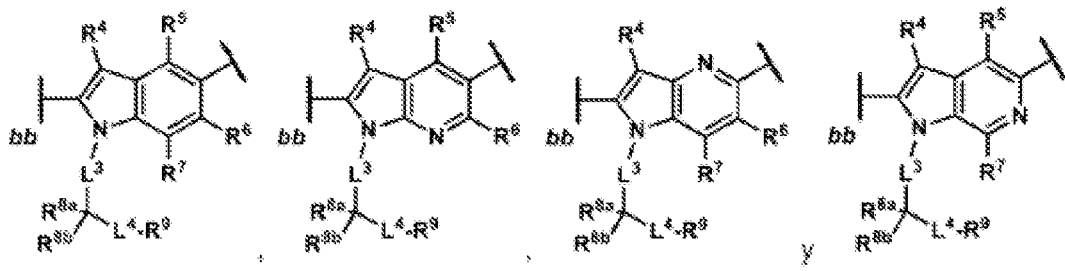
El anillo A es un arilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₅₋₇, un heterociclilo de 5-7 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R¹, R² y R³ seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con de 1-6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, y alcoxi C₁₋₆;

L¹ se selecciona del grupo formado por: -C(=O)-, -CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₆)-, y -S(=O)₂;

El anillo B se selecciona del grupo formado por:

5
10



15

donde *bb* representa el punto de unión a L;
 R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 se seleccionan independientemente del grupo formado por: H, halo y alquilo C_{1-6} ;

20

L^3 es un enlace o alquileno C_{1-3} ;
 L^4 es un enlace o alquileno C_{1-5} ;

25

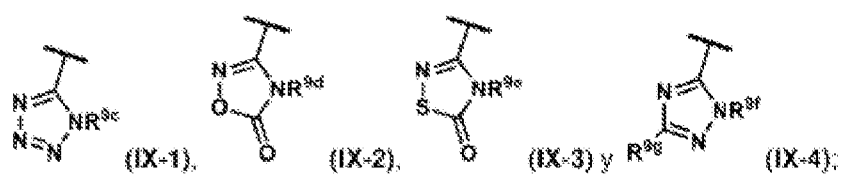
R^{8a} y R^{8b} se seleccionan independientemente del grupo formado por: H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo y cicloalquilo C_{3-15} ; o

30

R^{8a} y R^{8b} tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que está unido cada uno forman un anillo de cicloalquilo C_{3-15} que está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alquilo C_{1-6} seleccionado independientemente, en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con R^f seleccionado de 1 a 6 independientemente;

R^9 se selecciona del grupo formado por: $C(=O)OH$, $C(=O)(alquilo\ C_{1-6})$, $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$, (IX-1), (IX-2), (IX-3), y (IX-4):

35



40

R^{9a} es H o alquilo C_{1-6} ;
 R^{9b} es H o alquilo C_{1-6} , $C(=O)(alquilo\ C_{1-6})$, $S(O)_{0-2}(alquilo\ C_{1-6})$ o ciano;

45

R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} , y R^{9g} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 halo y alcoxi C_{1-6} seleccionados independientemente; y $C(=O)(alquilo\ C_{1-6})$;

50

El anillo C se selecciona del grupo formado por heterociclilo de 3-12 miembros; cicloalquilo C_{3-15} ; y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} ;

cada R^{Ca} se selecciona independientemente del grupo formado por: halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y NR^cR^d ;
 o un par de R^{Ca} en el mismo o en diferentes átomos del anillo, junto con el átomo o átomos del anillo a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que incluye de 3 a 8 átomos del anillo;

55

cada R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , $C(=O)(alquilo\ C_{1-6})$, $C(=O)(cicloalquilo\ C_{3-6})$, $C(=O)O(alquilo\ C_{1-6})$, $S(O)_{1-2}(alquilo\ C_{1-6})$, y $S(O)_{1-2}(cicloalquilo\ C_{3-6})$, donde el alquilo C_{1-6} , $C(=O)(alquilo\ C_{1-6})$, $C(=O)(cicloalquilo\ C_{3-6})$, $C(=O)O(alquilo\ C_{1-6})$, $S(O)_{1-2}(alquilo\ C_{1-6})$, y $S(O)_{1-2}(cicloalquilo\ C_{3-6})$ están cada uno opcionalmente sustituido con de 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: -OH, halo, y alcoxi C_{1-6} ;

60

R^e es H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} ;

65

cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, NR^cR^d , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , y heterociclilo de 3-12 miembros que está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, alquilo C_{1-6} , y heterociclilo de 3-12 miembros;

cada R^g se selecciona independientemente del grupo formado por: alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , NR^cR^d , y heterociclilo de 3 a

12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por alquilo v y C(=O)alquilo C₁₋₆; y

5 cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OH, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, alcoxi C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃.

También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 También se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en métodos para tratar la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente que los necesite, comprendiendo los métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

15 También se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en métodos para tratar la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente, los métodos comprenden administrar a un paciente identificado o diagnosticado de diabetes mellitus tipo 2 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

20 También se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en métodos para tratar la diabetes mellitus en un paciente, los métodos comprenden determinar que el paciente tiene diabetes mellitus tipo 2; y administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos. En algunas realizaciones, la etapa de determinar que el paciente tiene diabetes mellitus tipo 2 incluye realizar un ensayo para determinar el nivel de un analito en una muestra del paciente, donde el analito se selecciona del grupo que consiste en hemoglobina A1c (HbA1c), glucosa plasmática en ayunas, glucosa plasmática en ayunas, o cualquier combinación de los mismos.

30 En algunas realizaciones, el nivel de HbA1c es superior o aproximadamente 6,5%. En algunas realizaciones, el nivel de glucosa plasmática en ayunas es mayor o aproximadamente 126 mg/dL. En algunas realizaciones, el nivel de glucosa plasmática en ayunas es mayor o aproximadamente 200 mg/dL.

35 En algunas realizaciones, los métodos comprenden además la obtención de una muestra del paciente. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de fluido corporal. En algunas realizaciones, el paciente tiene entre 40 y 70 años y padece sobrepeso u obesidad. En algunas realizaciones, el paciente tiene un índice de masa corporal (BMI) mayor o igual a 22 kg/m². En algunas realizaciones, el paciente tiene un BMI mayor o igual a 30 kg/m².

40 En algunas realizaciones, los métodos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas. En algunas realizaciones, los niveles de glucosa en plasma en ayunas se reducen a aproximadamente o por debajo de 100 mg/dL.

45 En algunas realizaciones, los métodos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden una reducción de los niveles de HbA1c. En algunas realizaciones, los niveles de HbA1c se reducen a aproximadamente 5,7% o menos.

En algunas realizaciones, los métodos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden una reducción de los niveles de glucagón.

50 En algunas realizaciones, los métodos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden un aumento de los niveles de insulina.

55 En algunas realizaciones, los métodos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden una disminución del BMI. En algunas realizaciones, el BMI disminuye hasta aproximadamente o por debajo de 25 kg/m².

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra por vía oral.

60 En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden además la administración de una terapia o agente terapéutico adicional al paciente. En algunas realizaciones, la terapia adicional o agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un agente antidiabético, un agente antiobesidad, un agonista del receptor GLP-1, un agente para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la estimulación eléctrica gástrica, la monitorización dietética, la actividad física o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el agente antidiabético se selecciona del grupo que consiste en una biguanida, una sulfonilurea, un glitazar, una tiazolidinediona, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), una meglitinida, un inhibidor del transportador 2 ligado a la sodio-glucosa (SGLT2), una glitazona, un agonista del GRP40, un péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), una insulina

o un análogo de la insulina, un inhibidor de la alfa glucosidasa, un inhibidor del transportador 1 ligado a la glucosa sódica (SGLT1), o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la biguanida es metformina. En algunas realizaciones, el agente antiobesidad se selecciona del grupo que consiste en un agonista del receptor del neuropéptido Y tipo 2 (NPYR2), un antagonista del NPYR1 o NPYR5, un péptido proislet humano (HIP), un antagonista del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1R), un inhibidor de la lipasa, un agonista del receptor 4 de la melanocortina, un agonista del receptor X farnesoide (FXR), fentermina, zonisamida, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina/dopamina, un análogo del GDF-15, un antagonista del receptor opioide, un agonista de la colecistoquinina, un agente serotoninérgico, un inhibidor de la metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2), dietilpropión, fendimetrazina, benzfetamina, un modulador del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), un activador de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el agonista del receptor de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en liraglutida, exenatida, dulaglutida, albiglutida, taspoglutida, lixisenatida, semaglutida, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el agente para tratar la NASH se selecciona del grupo que consiste en un agonista de FXR, PF-05221304, un conjugado sintético de ácido graso y bilis, un anticuerpo monoclonal anti-lisil oxidasa homóloga 2 (LOXL2), un inhibidor de caspasas, un inhibidor de MAPK5, un inhibidor de galectina 3, un agonista del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), un análogo de la niacina, un antagonista del receptor de leucotrieno D4 (LTD4), un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), un inhibidor de la cetohehexokinasa (KHK), un inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT), un inhibidor de la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1), o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran como dosis separadas secuencialmente en cualquier orden.

También se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en métodos para modular los niveles de insulina en un paciente que necesite dicha modulación, comprendiendo el método la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos. En algunas realizaciones, la modulación resulta en un aumento de los niveles de insulina.

También se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en métodos para modular los niveles de glucosa en un paciente que necesite dicha modulación, comprendiendo el método la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos. En algunas realizaciones, la modulación resulta en una disminución de los niveles de glucosa.

También se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada a GLP-1, comprendiendo el método la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, diabetes mellitus de tipo 2 de aparición temprana, diabetes mellitus idiopática de tipo 1 (Tipo 1b), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes de inicio en la madurez en la juventud (MODY), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), obesidad, aumento de peso por el uso de otros agentes, gota, ansia excesiva de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, enfermedad renal, disfunción adipocitaria, apnea del sueño, depósito adiposo visceral, trastornos alimentarios, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, ictus, ictus hemorrágico, ictus isquémico, accidentes isquémicos transitorios, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, lesión cerebral traumática, enfermedad vascular periférica, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, reestenosis vascular, trombosis, hipertensión, hipertensión pulmonar, reestenosis tras angioplastia, claudicación intermitente, hiperglucemia, lipemia postprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia hepática a la insulina, trastorno por consumo de alcohol, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, dejar de fumar, síndrome premenstrual, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, artritis, osteoporosis, tratamiento de la adicción, dependencia de la cocaína, trastorno bipolar/trastorno depresivo mayor, Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, úlceras en los pies, psoriasis, polidipsia primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino corto, enfermedad Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, esquizofrenia, síndrome de ovario poliquístico (PCOS) o cualquier combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 2 de aparición temprana, obesidad, aumento de peso por el uso de otros agentes, gota, ansia excesiva de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes gestacional, enfermedad renal, disfunción adipocitaria, apnea del sueño, deposición adiposa visceral, trastornos alimentarios, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, ictus, ictus hemorrágico, ictus isquémico, ataques isquémicos transitorios, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hiperglucemia, lipemia postprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la

glucosa, resistencia a la insulina, resistencia hepática a la insulina, trastorno por consumo de alcohol, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, abandono del tabaco, síndrome premenstrual, angina de pecho, nefropatía diabética, alteración de la tolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, trastorno bipolar/trastorno depresivo mayor, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, úlceras en los pies, psoriasis, polidipsia primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), síndrome del intestino corto, enfermedad de Parkinson, poliquistosis ovárica, enfermedad de Parkinson, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección incluye, pero no se limita a, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 2 de aparición precoz, obesidad, aumento de peso por el uso de otros agentes, gota, ansia excesiva de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes gestacional, disfunción adipocitaria, deposición adiposa visceral, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, hiperglucemia, lipemia postprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia hepática a la insulina, insuficiencia renal crónica, síndrome X, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, ulceraciones del pie, o cualquier combinación de los mismos.

Otras características y ventajas de la invención se desprenderán de la siguiente descripción detallada y de las figuras, así como de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan agonistas heterocíclicos de GLP-1 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y otras afecciones en las que la activación de la actividad de GLP-1 es útil.

Definiciones

Cuando los valores se describan como intervalos, se entenderá que dicha divulgación incluye la divulgación de todos los posibles subintervalos dentro de dichos intervalos, así como los valores numéricos específicos que se encuentren dentro de dichos intervalos, independientemente de que se indique expresamente un valor numérico específico o un subintervalo específico.

Tal como se utiliza aquí, el término "halo" o "halógeno" significa -F (a veces denominado aquí "fluoro" o "fluoros"), -Cl (a veces denominado aquí "cloro" o "cloros"), -Br (a veces denominado aquí "bromo" o "bromos") e -I (a veces denominado aquí "yodo" o "yodos").

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada, que contienen el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, " C_{1-6} alquilo" se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de alquilo incluyen metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo, neopentilo y hexilo.

Como se utiliza aquí, el término "alquileo" se refiere a un alquilo divalente que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquileo C_{1-3} " se refiere a un alquilo divalente que tiene de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2CH_2-$).

Como se utiliza aquí, el término "alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada monoinsaturada lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alqueno C_{2-6} " se refiere a una cadena hidrocarbonada monoinsaturada lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo o pentenilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquino" se refiere a una cadena de hidrocarburos di-insaturada, lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquino C_{2-6} " se refiere a una cadena hidrocarbonada di-insaturada lineal o ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de alquino incluyen etilo, propinilo, butilo o pentilo.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente saturado, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo C_{3-6} " se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de tres a seis átomos de carbono en anillo. Ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los cicloalquilos pueden incluir múltiples anillos fusionados y/o puenteados. Ejemplos no limitativos de cicloalquilos fusionados/puentes incluyen: biciclo[1.1.0]butano, biciclo[2.1.0]pentano, biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[3.2.0]heptano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[4.2.0]octano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.2]octano, y similares. Los cicloalquilos también incluyen anillos espirocíclicos (por ejemplo, bicíclicos espirocíclicos en los que dos anillos están conectados a través de un solo átomo). Ejemplos no limitativos de cicloalquilos espirocíclicos son el espiro[2,2]pentano, el espiro[2,5]octano, el espiro[3,5]nonano, el espiro[3,5]nonano, el espiro[3,5]nonano, el espiro[4,4]nonano, el espiro[4,4]nonano, el espiro[2,6]nonano, el espiro[4,5]decano, el espiro[3,6]decano, el espiro[5,5]undecano y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos no aromáticos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que contiene el número indicado de átomos de anillo (p. ej, monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o sistema de anillos tricíclicos de 11-14 miembros) que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico o policíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O o S si son monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, respectivamente), en los que 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo son piperazínilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y similares. El heterociclilo puede incluir múltiples anillos fusionados y puenteados. Ejemplos no limitantes de heterociclilo fusionado/puenteado incluyen: 2-azabicyclo[1.1.0]butano, 2-azabicyclo[2.1.0]pentano, 2-azabicyclo[1.1.1]pentano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 5-azabicyclo[2.1.1]hexano, 3-azabicyclo[3.2.0]heptano, octahidrociclopenta[*c*]pirrol, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 6-azabicyclo[3.1.1]heptano, 7-azabicyclo[4.2.0]octano, 2-azabicyclo[2.2.2]octano, 3-azabicyclo[3.2.1]octano, 2-oxabicyclo[1.1.0]butano, 2-oxabicyclo[2.1.0]pentano, 2-oxabicyclo[1.1.1]pentano, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano, 5-oxabicyclo[2.1.1]hexano, 3-oxabicyclo[3.2.0]heptano, 3-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 6-oxabicyclo[3.1.1]heptano, 7-oxabicyclo[4.2.0]octano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano, 3-oxabicyclo[3.2.1]octano, y similares. Los heterociclicos también incluyen anillos espirocíclicos (por ejemplo, bicíclicos espirocíclicos en los que dos anillos están conectados a través de un solo átomo). Entre los ejemplos no limitantes de heterociclicos espirocíclicos se incluyen el 2-azaspiro[2.2]pentano, 4-azaspiro[2.5]octano, 1-azaspiro[3.5]nonano, 2-azaspiro[3.5]nonano, 7-azaspiro[3.5]nonano, 2-azaspiro[4.4]nonano, 6-azaspiro[2.6]nonano, 1,7-diazaspiro[4.5]decano, 7-azaspiro[4.5]decano, 2,5-diazaspiro[3.6]decano, 3-azaspiro[5.5]undecano, 2-oxaspiro[2.2]pentano, 4-oxaspiro[2.5]octano, 1-oxaspiro[3.5]nonano, 2-oxaspiro[3.5]nonano, 7-oxaspiro[3.5]nonano, 2-oxaspiro[4.4]nonano, 6-oxaspiro[2.6]nonano, 1,7-dioxaspiro[4.5]decano, 2,5-dioxaspiro[3.6]decano, 1-oxaspiro[5.5]undecano, 3-oxaspiro[5.5]undecano, 3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecano y similares.

Tal como se utiliza aquí, el término "arilo" se refiere a un grupo de hidrocarburos mono-, bi-, tri- o policíclicos que contiene los números indicados de átomos de carbono, en el que al menos un anillo del sistema es aromático (por ejemplo, sistema de anillos aromáticos monocíclicos C₆, bicíclicos C₁₀ o tricíclicos C₁₄). Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo mono-, bi-, tri- o policíclico que tiene un número indicado de átomos de anillo (por ejemplo, 5-6 átomos de anillo; por ejemplo, 5, 6, 9, 10 o 14 átomos de anillo); en el que al menos un anillo del sistema es aromático (pero no tiene que ser un anillo que contenga un heteroátomo, por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, por ejemplo, tetrahidroquinolinilo), y al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranoilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, cinolinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*c*]piridina, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, tetrazolilo, cromano, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina, benzo[*d*][1,3]dioxol, 2,3-dihidrobenzofurano, tetrahidroquinolina, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxatiina, isoindolina y otros.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo tal como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por uno o más átomos de halógeno. Ejemplos no limitantes incluyen fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, clorometil, diclorometil, cloroetil, tricloroetil, bromometil y yodometil.

Como se usa aquí, el término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo, en el que el radical está en el átomo de oxígeno. Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₆" se refiere a un radical -O-(alquilo C₁₋₆), en el que el radical está en el átomo de oxígeno. Algunos ejemplos de alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y terc-butoxi. Por consiguiente, tal como se utiliza en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un radical -O-haloalquilo, en el que el radical se encuentra en el átomo de oxígeno.

Tal como se utiliza aquí, "—" indica un enlace opcional simple o doble, según lo permita la valencia. Como se utiliza aquí, "•" indica el punto de unión a la molécula madre.

El término "compuesto" incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos aquí identificados por su nombre o estructura como una forma tautomérica particular se entiende que incluyen otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

El término "tautómero", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren notablemente en la disposición de los átomos, pero que existen en un equilibrio fácil y rápido, y debe entenderse que los compuestos proporcionados en el presente documento pueden representarse como diferentes tautómeros, y cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas están incluidas en el alcance de la invención, y la denominación de los compuestos no excluye ningún tautómero.

El término "GLP-1R" o "receptor de GLP-1", tal como se utiliza en el presente documento, incluye, sin limitación, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, cadenas de polinucleótidos en sentido y antisentido, secuencias complementarias, péptidos, polipéptidos, proteínas, moléculas homólogas y/u ortólogas de GLP-1R, isoformas, precursores, mutantes, variantes, derivados, variantes de empalme, alelos, especies diferentes y fragmentos activos de los mismos.

El término "enfermedad asociada al GLP-1", tal como se utiliza en el presente documento, incluye, sin limitación, todas aquellas enfermedades, trastornos o afecciones en los que la modulación de la señalización del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) puede alterar la patología y/o los síntomas y/o la progresión de la enfermedad, trastorno o afección.

El término "agonista del GLP-1" o "AR del GLP-1" utilizado en el presente documento se refiere a un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Los AR GLP-1 aumentan la secreción de insulina dependiente de la glucosa, suprimen los niveles inapropiadamente elevados de glucagón, tanto en ayunas como en estados posprandiales, y ralentizan el vaciado gástrico. Karla et al., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future, *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 Mar-Apr; 20(2): 254-267. Se ha demostrado que los AR GLP-1 sirven para tratar la diabetes de tipo 2. Algunos ejemplos de AR de GLP-1 son, entre otros, albiglutida (TANZEUM®), dulaglutida (LY2189265, TRULICITY®), efpeglenatida, exenatida (BYETTA®, BYDUREON®, Exendina-4), liraglutida (VICTOZA®, NN2211), lixisenatida (LYXUMIA®), semaglutida (OZEMPIC®), tirzepatida, ZP2929, ZP2929, NNC0113-0987, BPI-3016 y TT401. Véanse también, por ejemplo, otros agonistas del receptor de GLP-1 descritos en Pat. de EE. UU. N.º 10.370.426; 10.308.700; 10.259.823; 10.208.019; 9.920.106; 9.839.664; 8.129.343; 8.536.122; 7.919.598; 6.414.126; 6.628.343; y RE45313; y Publicación Internacional N. 2019/239319; WO 2019/239371; WO 2020/103815; WO 2020/207474; WO 2020/34726; WO 2020/044266; WO 2020117987; WO 2020263695; y WO 90/02809.

El término "farmacéuticamente aceptable", tal y como se utiliza en el presente documento, indica que el compuesto, o sal o composición del mismo, es compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que componen una formulación y/o con el paciente que está siendo tratado con ella.

El término "compuesto terapéutico" utilizado en el presente documento incluye, sin limitación, todos los compuestos de Fórmula (I), o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos), y todas las composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) en las que un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) es un componente de la composición.

El término "administración" o "administrar" se refiere a un método de dar una dosis de un compuesto o composición farmacéutica a un vertebrado o invertebrado, incluyendo un mamífero, un ave, un pez o un anfibio. El método de administración puede variar en función de diversos factores, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica, la localización de la enfermedad y la gravedad de la misma.

Los términos "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de una entidad química (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo)) que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección tratada, y puede incluir la curación de la enfermedad. "Curar" significa que se eliminan los síntomas de la enfermedad activa. El resultado incluye la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto tal como se divulga en el presente documento necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. La cantidad "eficaz" apropiada en cada caso se determina mediante cualquier técnica adecuada, como un estudio de escalado de dosis. En algunas realizaciones, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto, tal como se proporciona en el presente documento, se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz como monoterapia o terapia combinada.

El término "excipiente" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, como un relleno líquido o sólido, diluyente, portador, disolvente o material de encapsulación. En algunas realizaciones, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ª ed.; Ash y Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2ª ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

5 El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) como se describe en el presente documento con otros componentes químicos (denominados colectivamente en el presente documento "excipientes"), como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen en la técnica múltiples técnicas de administración de un compuesto, entre las que se incluyen la administración rectal, oral, intravenosa, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

10 Los términos "tratar", "a tratar" y "tratamiento", en el contexto del tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, se refieren a aliviar o eliminar un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados al trastorno, enfermedad o afección; o a ralentizar la progresión, propagación o empeoramiento de una enfermedad, trastorno o afección o de uno o más de sus síntomas.

15 El término "prevenir", tal como se utiliza aquí, es la prevención de la aparición, recurrencia o propagación, total o parcial, de la enfermedad o afección aquí descrita, o de un síntoma de la misma.

20 Los términos "sujeto", "paciente" o "individuo", tal como se emplean en el presente documento, se utilizan indistintamente y se refieren a cualquier animal, incluidos mamíferos como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, primates y seres humanos. En algunas realizaciones, el término se refiere a un sujeto, en particular un sujeto mamífero, para el que se desea o necesita un diagnóstico, pronóstico o terapia. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto ha experimentado y/o presentado al menos un síntoma de la enfermedad, trastorno o afección a tratar y/o prevenir.

25 Los términos "régimen de tratamiento" y "régimen de dosificación" se utilizan indistintamente para referirse a la dosis y el momento de administración de cada agente terapéutico en una combinación de la invención.

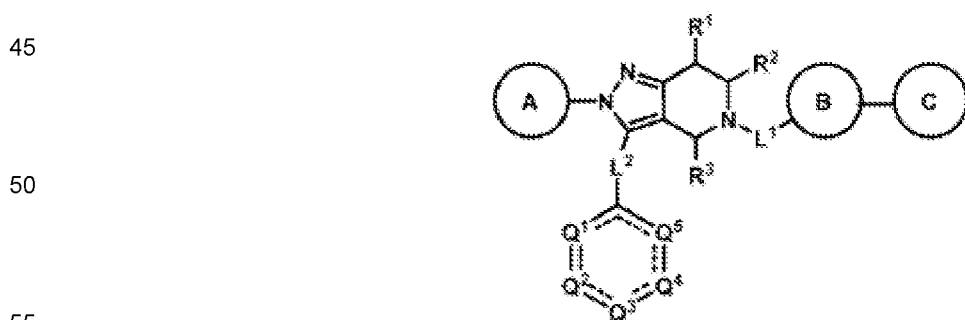
30 El término "combinación farmacéutica", tal y como se utiliza aquí, se refiere a un tratamiento farmacéutico resultante de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los principios activos.

35 El término "terapia combinada", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un régimen de dosificación de dos agentes terapéuticamente activos diferentes (es decir, los componentes o socios de la combinación), en el que los agentes terapéuticamente activos se administran juntos o por separado de una manera prescrita por un médico o de acuerdo con una agencia reguladora, tal como se define en el presente documento.

El término "modulación", tal como se utiliza aquí, se refiere a una regulación o un ajuste (por ejemplo, aumento o disminución) y puede incluir, por ejemplo, agonismo, agonismo parcial o antagonismo.

40 *Compuestos*

En un aspecto, se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



Formula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:

60 Q¹, Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ se definen según (AA) o (BB) a continuación:

(AA)

65 Q¹ y Q⁵ se seleccionan independientemente del grupo formado por N, CH y CR^{QA};

Q², Q³, y Q⁴ se seleccionan independientemente del grupo formado por N, CH, CR^{QA}, y CR^{QB}, siempre que al menos un de Q², Q³, y Q⁴ es CR^{QB};

cada es un enlace sencillo o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q¹-Q⁵ sea aromático;

5

(BB)

Q¹ es un enlace;

10 Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ se seleccionan independientemente del grupo formado por O, S, N, NH, NR^c, CH, CR^{QA}, y CR^{QB}, siempre que al menos uno de Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ sea CR^{QB};

cada es un enlace sencillo o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q¹-Q⁵ sea aromático;

15 R^{QB} es P(=O)R^aR^b, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y halo; y arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C₁₋₃ seleccionados independientemente; o

20

R^a y R^b tomados junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido forman un anillo que incluye de 5-8 átomos de anillo, en el que de 0-2 átomos de anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) son heteroátomos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alquilo C₁₋₆ seleccionado de forma independiente;

25

cada R^{QA} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (a) halo; (b) ciano; (c) OH; (d) -NR^cR^d; (e) C(=O)NR^cR^d; (f) S(=O)₀₋₂R^e; (g) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 R_r seleccionados independientemente; (h) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo y alcoxi C₁₋₆; (i) heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo formado por alquilo C₁₋₆ y C(=O)(alquilo C₁₋₆); (j) arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con C(=O)(alquilo C₁₋₆) de 1-3 seleccionados independientemente; y (k) heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con de 1-6 R^g seleccionados independientemente;

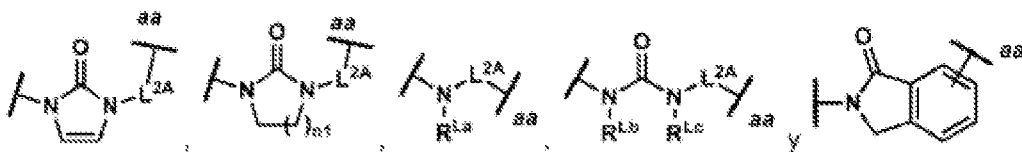
30

o un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el átomo al que está unido cada uno, forma un anillo que incluye de 5 a 8 átomos de anillo, en el que de 0 a 2 átomos de anillo son heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por O, N y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos R^h seleccionados independientemente;

35

L² se selecciona del grupo formado por:

40



45

donde aa representa el punto de unión al anillo que contiene Q¹-Q⁵;

50 n1 es un número entero comprendido entre 1-3;

L^{2A} es un enlace o alquileno C₁₋₁₀;

R^{La} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆ y C(=O)(alquilo C₁₋₆);

55

cada uno de R^{Lb} y R^{Lc} se selecciona independientemente del grupo formado por H y alquilo C₁₋₆;

El anillo A es un arilo C₆₋₁₀, un cicloalquilo C₅₋₇, un heterociclilo de 5-7 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

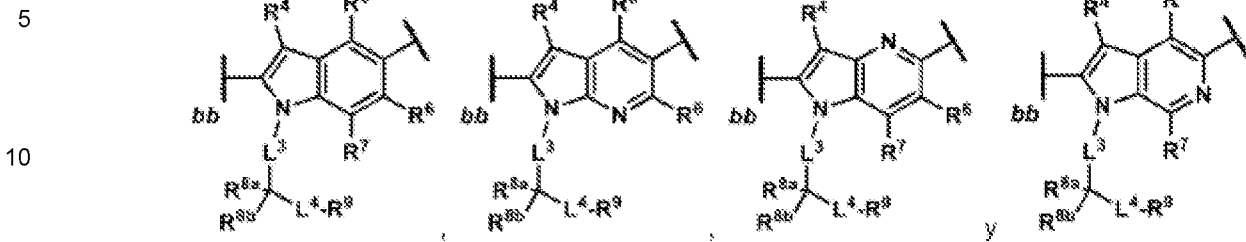
60

R¹, R², y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y alcoxi C₁₋₆;

65

L¹ se selecciona del grupo formado por: -C(=O)-, -CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₆)-, y -S(=O)₂;

El anillo B se selecciona del grupo formado por:



15 donde *bb* representa el punto de unión a L^1 ;

R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 se seleccionan independientemente del grupo formado por: H, halo y alquilo C_{1-6} ;

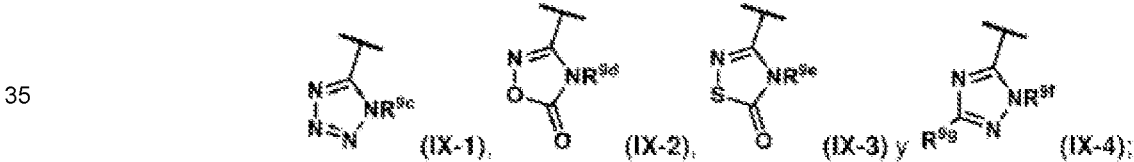
L^3 es un enlace o alquileno C_{1-3} ;

20 L^4 es un enlace o alquileno C_{1-5} ;

R^{8a} y R^{8b} se seleccionan independientemente del grupo formado por: H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo y cicloalquilo C_{3-15} ; o

25 R^{8a} y R^{8b} tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que está unido cada uno forman un anillo de cicloalquilo C_{3-15} que está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alquilo C_{1-6} seleccionado independientemente, en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con R^f seleccionado de 1 a 6 independientemente;

30 R^9 se selecciona del grupo formado por: $C(=O)OH$, $C(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$, (IX-1), (IX-2), (IX-3), y (IX-4):



40 R^{9a} es H o alquilo C_{1-6} ;

R^{9b} es H o alquilo C_{1-6} , $C(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $S(O)_{0-2}(\text{alquilo } C_{1-6})$ o ciano;

45 R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} , y R^{9g} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 halo y alcoxi C_{1-6} seleccionados independientemente; y $C(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})$;

El anillo C se selecciona del grupo formado por heterociclilo de 3-12 miembros; cicloalquilo C_{3-15} ; y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} ;

50 cada R^{Ca} se selecciona independientemente del grupo formado por: halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y NR^cR^d ;

o un par de R^{Ca} en el mismo o en diferentes átomos del anillo, junto con el átomo o átomos del anillo a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que incluye de 3 a 8 átomos del anillo;

55 cada R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , $C(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $C(=O)(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$, $C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-6})$, $S(O)_{1-2}(\text{alquilo } C_{1-6})$, y $S(O)_{1-2}(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$, donde el alquilo C_{1-6} , $C(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $C(=O)(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$, $C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-6})$, $S(O)_{1-2}(\text{alquilo } C_{1-6})$, y $S(O)_{1-2}(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ están cada uno opcionalmente sustituido con de 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: -OH, halo, y alcoxi C_{1-6} ;

60 R^e es H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} ;

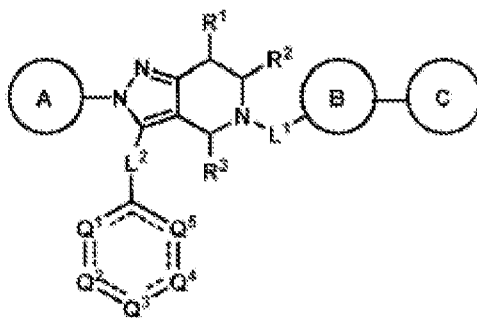
cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, NR^cR^d , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , y heterociclilo de 3-12 miembros que está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, alquilo C_{1-6} , y heterociclilo de 3-12 miembros;

65 cada R^g se selecciona independientemente del grupo formado por: alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , NR^cR^d , y heterociclilo de 3 a

12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por alquilo v y C(=O)alquilo C₁₋₆; y

5 cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OH, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, alcoxi C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃.

En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (I)

25 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:

Q¹, Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ se definen según (AA) o (BB) a continuación:

(AA)

30 Q¹ y Q⁵ se seleccionan independientemente del grupo formado por N, CH y CR^{QA};

35 Q², Q³, y Q⁴ se seleccionan independientemente del grupo formado por N, CH, CR^{QA} y CR^{QB}, siempre que al menos uno de Q², Q³, y Q⁴ sea CR^{QB};

cada --- es un enlace sencillo o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q¹-Q⁵ sea aromático;

(BB)

40 Q¹ es un enlace;

45 Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ se seleccionan independientemente del grupo formado por O, S, N, NH, NR^c, CH, CR^{QA}, y CR^{QB}, siempre que al menos uno de Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ sea CR^{QB};

cada --- es un enlace sencillo o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q¹-Q⁵ sea aromático;

50 R^{QB} es P(=O)R^aR^b, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo; y arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃ seleccionado independientemente de 1 a 3; o

55 R^a y R^b tomados junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido forman un anillo que incluye de 5-8 átomos de anillo, en el que de 0-2 átomos de anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) son heteroátomos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alquilo C₁₋₆ seleccionado de forma independiente;

60 cada R^{QA} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (a) halo; (b) ciano; (c) OH; (d) -NR^cR^d; (e) C(=O)NR^cR^d; (f) S(=O)₀₋₂R^e; (g) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 R^r seleccionados independientemente; (h) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo y alcoxi C₁₋₆; (i) heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo formado por alquilo C₁₋₆ y C(=O)(alquilo C₁₋₆); (j) arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con C(=O)(alquilo C₁₋₆) de 1-3 seleccionados independientemente; y (k) heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^g seleccionados independientemente;

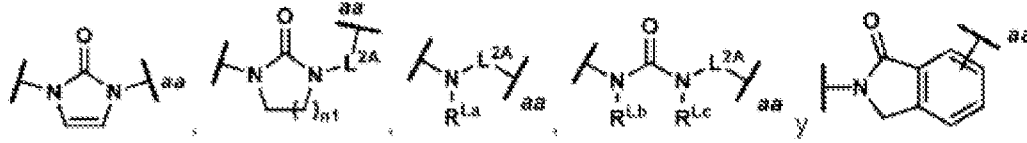
65 o un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el átomo al que está unido cada uno, forma un anillo que incluye de 5 a 8 átomos de anillo, en el que de 0 a 2 átomos de anillo son heteroátomos seleccionados cada

uno independientemente del grupo formado por O, N y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos R^h seleccionados independientemente;

L² se selecciona del grupo formado por:

5

10



donde aa representa el punto de unión al anillo que contiene Q¹-Q⁵;

15

n₁ es un número entero comprendido entre 1-3;

L^{2A} es un enlace o alquileo C₁₋₁₀;

20

R^{La} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆ y C(=O)(alquilo C₁₋₆);

cada uno de R^{Lb} y R^{Lc} se selecciona independientemente del grupo formado por H y alquilo C₁₋₆;

25

El anillo A es un arilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₅₋₇, un heterociclilo de 5-7 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

30

R¹, R² y R³ seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con de 1-6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, y alcoxi C₁₋₆;

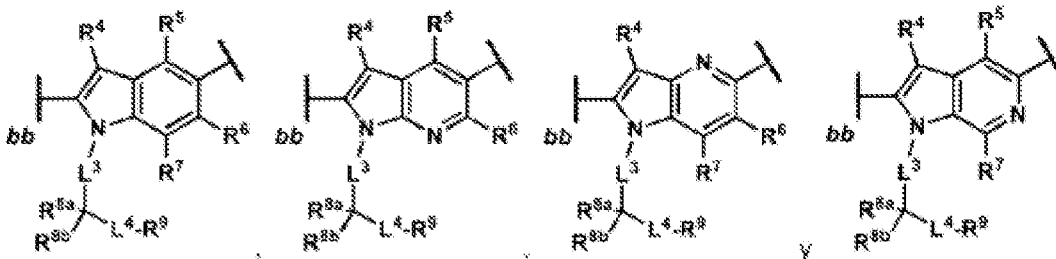
35

L¹ se selecciona del grupo formado por: -C(=O)-, -CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₆)-, y -S(=O)₂;

El anillo B se selecciona del grupo formado por:

40

45



donde bb representa el punto de unión a L¹;

50

R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ se seleccionan independientemente del grupo formado por: H, halo y alquilo C₁₋₆;

L³ es un enlace o alquileo C₁₋₃;

L⁴ es un enlace o alquileo C₁₋₅;

55

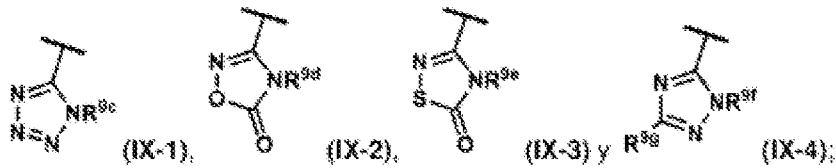
R^{8a} y R^{8b} se seleccionan independientemente del grupo formado por: H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo y cicloalquilo C₃₋₁₅; o

60

R^{8a} y R^{8b} tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que está unido cada uno forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₁₅ que está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alquilo C₁₋₆ seleccionado independientemente, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con Rⁱ seleccionado de 1 a 6 independientemente;

R⁹ se selecciona del grupo formado por: C(=O)OH, C(=O)(alquilo OC₁₋₆), C(=O)NR^{9a}R^{9b}, (IX-1), (IX-2), (IX-3), y (IX-4):

65



R^{9a} es H o alquilo C₁₋₆;

10 R^{9b} es H o alquilo C₁₋₆, C(=O)(alquilo C₁₋₆), S(O)₀₋₂(alquilo C₁₋₆) o ciano;

R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, y R^{9g} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 halo y alcoxi C₁₋₆ seleccionados independientemente; y C(=O)(alquilo C₁₋₆);

15 El anillo C se selecciona del grupo formado por heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca};

cada R^{Ca} se selecciona independientemente del grupo formado por: halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y NR^cR^d;

20 o un par de R^{Ca} en el mismo o en diferentes átomos del anillo, junto con el átomo o átomos del anillo a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que incluye de 3 a 8 átomos del anillo;

25 cada R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo formado por: H, alquilo C₁₋₆, y C(=O)(alquilo C₁₋₆), donde el alquilo C₁₋₆ y el C(=O)(alquilo C₁₋₆) están cada uno opcionalmente sustituido con de 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: -OH, halo, y alcoxi C₁₋₆;

R^e es H, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

30 cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, NR^cR^d, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, y heterociclo de 3-12 miembros que está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, alquilo C₁₋₆, y heterociclo de 3-12 miembros;

35 cada R^g se selecciona independientemente del grupo formado por: alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, NR^cR^d, y heterociclilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por alquilo v y C(=O)alquilo C₁₋₆; y

cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OH, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, alcoxi C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃.

40 Las realizaciones pueden incluir una o varias de las características descritas a continuación y/o en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, Q¹, Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ se definen según (AA).

En ciertas realizaciones, Q³ es CR^{QB}. En algunas de estas realizaciones, Q⁴ es N, CH, o CR^{QA}.

45 En ciertas realizaciones, Q⁴ es CR^{QB}. En algunas de estas realizaciones, Q³ es N, CH, o CR^{QA}.

En ciertas realizaciones, Q¹ es CH o CR^{QA}. En ciertas realizaciones, Q¹ es CH.

50 En ciertas realizaciones, Q² es CH o CR^{QA}. En ciertas realizaciones, Q² es CH.

En ciertas realizaciones, Q⁵ es CH o CR^{QA}. En ciertas realizaciones, Q⁵ es CH. En algunas otras realizaciones, Q⁵ es CR^{QA}.

55 En ciertas realizaciones, Q³ es CR^{QB}; y cada uno de Q¹, Q², Q⁴, y Q⁵ es independientemente CH o CR^{QA}. En algunas de estas realizaciones, cada uno de Q¹, Q², Q⁴, y Q⁵ es CH.

60 En ciertas realizaciones (cuando Q³ es CR^{QB}; y cada uno de Q¹, Q², Q⁴, y Q⁵ es independientemente CH o CR^{QA}), uno de Q¹, Q², Q⁴, y CR^{QA}; y cada uno restante de Q¹, Q², Q⁴, and Q⁵ es CH. Como ejemplo no limitativo de las realizaciones anteriores, Q⁴ es CR^{QA}; y Q¹, Q², y Q⁵ son CH.

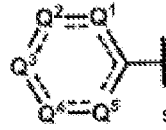
En ciertas realizaciones (cuando Q³ es CR^{QB}; y cada uno de Q¹, Q², Q⁴, y Q⁵ es independientemente CH o CR^{QA}), dos de Q¹, Q², Q⁴, y Q⁵ son CR^{QA} seleccionado independientemente; y cada uno restante de Q¹, Q², Q⁴, y Q⁵ es CH.

65 En ciertas realizaciones, Q³ es CR^{QB}; uno de Q¹, Q², Q⁴, y Q⁵ es N; y cada uno de los restantes Q¹, Q², Q⁴, y Q⁵ es independientemente CH o CR^{QA}. En algunas de estas realizaciones, Q⁴ es N. En algunas de las realizaciones anteriores,

Q¹, Q², y Q⁵ son CH.

5

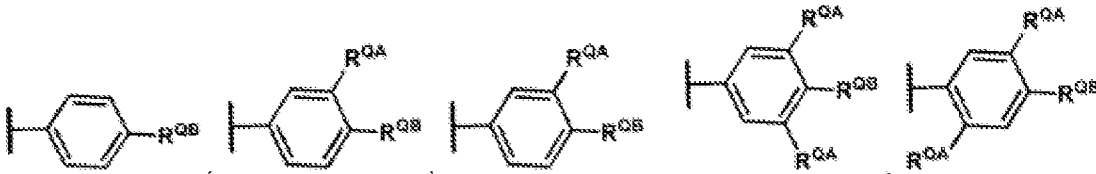
En ciertas realizaciones, Q³ es CR^{QB}; y la fracción



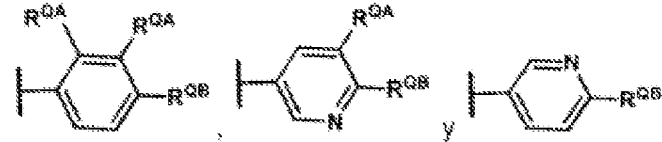
se selecciona del grupo que consiste en:

10

15



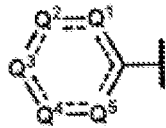
20



25

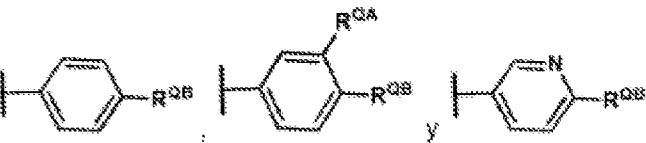
30

En ciertas realizaciones, Q³ es CR^{QB}; y la fracción



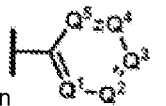
se selecciona del grupo que consiste en:

35

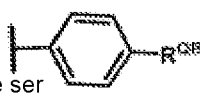


40

Como ejemplo no limitativo, la fracción



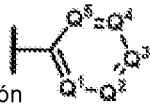
puede ser



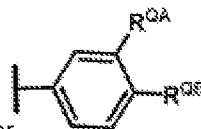
45

50

Como otro ejemplo no limitante, la fracción

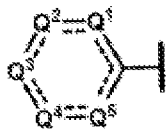


puede ser



55

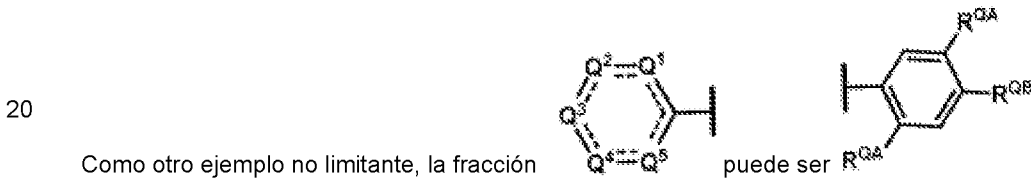
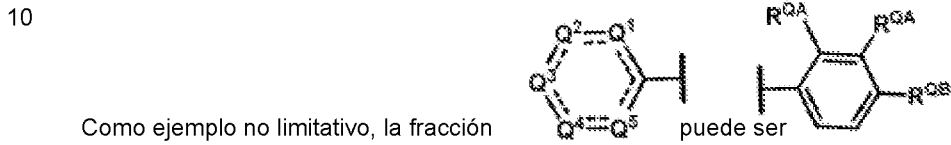
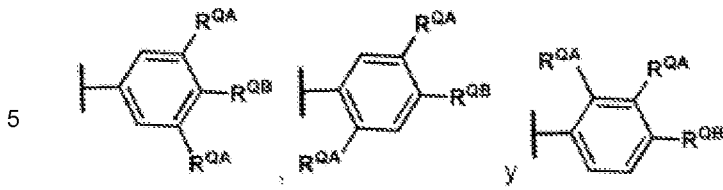
En ciertas realizaciones, Q³ es CR^{QB}; y la fracción



se selecciona del grupo que consiste en:

60

65



20

En ciertas realizaciones, Q⁴ es CR^{QB}; y cada uno de Q¹, Q², Q³, y Q⁵ es independientemente CH o CR^{QA}. En algunas de estas realizaciones, cada uno de Q¹, Q², Q³, y Q⁵ es CH.

25

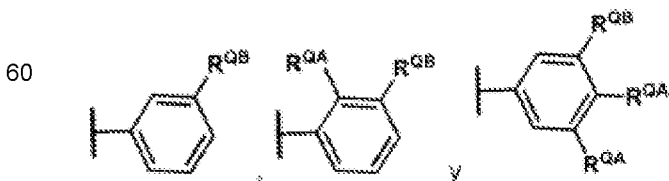
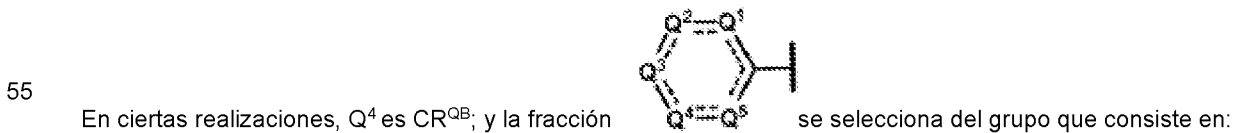
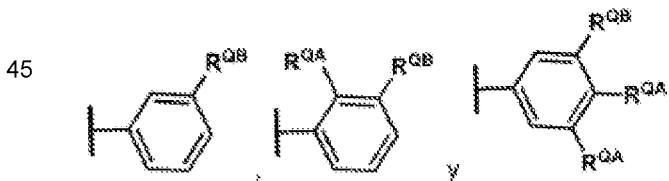
En ciertas realizaciones (cuando Q⁴ es CR^{QB}; y cada uno de Q¹, Q², Q³, y Q⁵ es independientemente CH o CR^{QA}), uno de Q¹, Q², Q³, y Q⁵ es CR^{QA}; y cada uno restante de Q¹, Q², Q³, y Q⁵ es CH. Como ejemplo no limitativo de las realizaciones anteriores, Q⁵ es CR^{QA}; y Q¹, Q², y Q³ son CH.

30

En ciertas realizaciones (cuando Q⁴ es CR^{QB}; y cada uno de Q¹, Q², Q³, y Q⁵ es independientemente CH o CR^{QA}), dos de Q¹, Q², Q³, y Q⁵ es seleccionan independientemente CR^{QA}; y cada uno restante de Q¹, Q², Q³, y Q⁵ es CH. Como ejemplo no limitante de las realizaciones anteriores, Q² y Q³ se seleccionan independientemente CR^{QA}; y Q¹ y Q⁵ son CH.

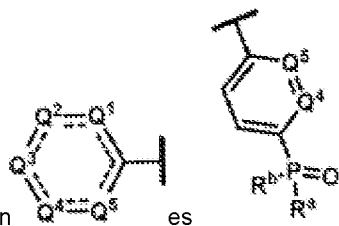
35

En ciertas realizaciones, Q⁴ es CR^{QB}; uno de Q¹, Q², Q³, y Q⁵ es N; y cada uno de los restantes Q¹, Q², Q³, y Q⁵ es independientemente CH o CR^{QA}.



60

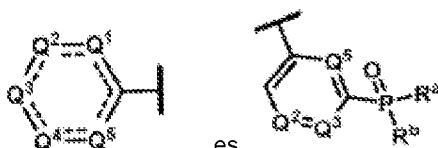
5



10

En ciertas realizaciones, la fracción es , en la que Q4, y Q5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, CH y CR^{QA}. En algunas de estas realizaciones, cada uno de Q4 y Q5 es CH. En algunas otras realizaciones, Q4 es CR^{QA}; y Q5 es CH. En algunas otras realizaciones, Q4 es N; y Q5 es CR^{QA} o CH. En ciertas realizaciones, Q5 es CH.

15



20

En ciertas realizaciones, la fracción es , en la que Q2, Q3, y Q5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, CH y CR^{QA}. En algunas de estas realizaciones, cada uno de Q2, Q3, y Q5 son CH. En algunas otras realizaciones, Q5 es CR^{QA}; y cada uno de Q2 y Q3 es CH. En algunas otras realizaciones, Q5 es CH; y Q2 y Q3 son CR^{QA} seleccionado independientemente.

25

En algunas realizaciones, R^{QB} es P(=O)R^aR^b, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆.

30

En algunas realizaciones, R^{QB} es P(=O)R^aR^b, donde R^a y R^b son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, R^{QB} es P(=O)R^aR^b, donde R^a y R^b son cada uno independientemente alquilo C₁₋₃.

35

En ciertas realizaciones, R^a y R^b son iguales.

En algunas de estas realizaciones, R^a y R^b son cada uno metilo (es decir, R^{QB} es P(=O)Me₂).

En ciertas realizaciones, R^a y R^b son cada uno etilo (es decir, R^{QB} es P(=O)Et₂).

40

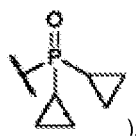
En ciertas realizaciones, R^a y R^b son cada uno propilo, tal como isopropilo. Por ejemplo, R^{QB} puede ser P(=O)iPr₂.

En ciertas realizaciones, R^{QB} es P(=O)R^aR^b; R^a y R^b son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆; y R^a y R^b son diferentes. En algunas de estas realizaciones, R^a es alquilo C₁₋₃ (p. ej., metilo o etilo); y R^b es alquilo C₄₋₆ (p. ej., butilo como terc-butilo). Por ejemplo, R^a puede ser metilo; y R^b puede ser terc-butilo (es decir, R^{QB} puede ser P(=O)(Me)(tBu)). En ciertas realizaciones, R^a y R^b son C₁₋₃ alquilo seleccionado independientemente, siempre que R^a y R^b sean diferentes.

45

En algunas realizaciones, R^{QB} es P(=O)R^aR^b, donde R^a y R^b son cada uno independientemente cicloalquilo C₃₋₆. En algunas de estas realizaciones, R^a y R^b son iguales.

50



Por ejemplo, R^a y R^b pueden ser ambos ciclopropilo (es decir, R^{QB} puede ser).

55

En algunas realizaciones, R^{QB} es P(=O)R^aR^b, en el que R^a y R^b tomados junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido forman un anillo que incluye de 5-8 átomos de anillo, en el que de 0-2 átomos de anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) son heteroátomos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ seleccionado de 1 a 3 de forma independiente.


60

En ciertas de estas realizaciones, R^{QB} es P(=O)R^aR^b, en el que R^a y R^b tomados junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido forman un anillo que incluye de 5-6 átomos de anillo, en el que de 0-1 átomo de anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) es un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en: O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ seleccionado de forma independiente.

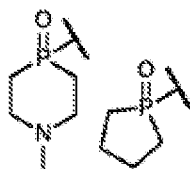
65



5

Como ejemplos no limitantes de las realizaciones anteriores, R^{QB} puede ser  en el que L^Q es un enlace, CH₂, O, S, NH, o

10



15 N(alquilo C₁₋₆). Por ejemplo, R^{QB} puede ser o

En algunas realizaciones, cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, OH y NR^{cR^d}.

20

En algunas realizaciones, cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en halo, ciano, OH y NR^{cR^d}.

En algunas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es halo. En algunas de estas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es -F.

25

En algunas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es -OH.

En algunas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es NR^{cR^d}.

30

En algunas de estas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es NH(alquiloC₁₋₃) (por ejemplo, NHMe, NHEt o NHiPr).

En ciertas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es NH₂.

En ciertas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es N(alquiloC₁₋₃)₂ (por ejemplo, NMe₂).

35

En ciertas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), NHC(=O)(cicloalquilo C₃₋₆), NHC(=O)O(alquilo C₁₋₆), NHS(O)₁₋₂(alquilo C₁₋₆), y NHS(O)₁₋₂(cicloalquilo C₃₋₆).

En ciertas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es NHC(=O)(alquilo C₁₋₃), NHC(=O)(cicloalquilo C₃₋₆) (por ejemplo, NHC(=O)(ciclopropilo)), o NHS(O)₂(alquilo C₁₋₃) (por ejemplo, NHS(O)₂Me).

40

En algunas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y C(=O)(alquilo C₁₋₆). En algunas de estas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es morfolinilo.

45

En algunas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1-6 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo, y alcoxi C₁₋₆. En algunas de estas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 (por ejemplo, 1-3) halo seleccionados independientemente. RComo ejemplos no limitantes de las realizaciones anteriores, ^{QA} puede ser -OMe, -OCF₃, u -OCHF₂. Por ejemplo, R^{QA} puede ser -OMe. Por ejemplo, R^{QA} puede ser -OCF₃. Como otro ejemplo no limitante, R^{QA} puede ser -OCHF₂.

50

En algunas realizaciones, R^{QA} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente. En algunas de estas realizaciones, R^{QA} es alquilo C₁₋₃. Como ejemplo no limitativo de las realizaciones anteriores, R^{QA} puede ser metilo.

55

En algunas de estas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es alquilo C₁₋₃ sustituido con 1-6 halo seleccionados independientemente. RPor ejemplo, Q^A puede ser CF₃, CHF₂, o CH₂F (por ejemplo, CF₃ o CHF₂).

60

En algunas de estas realizaciones, una ocurrencia de R^{QA} es alquilo C₁₋₃ sustituido con NR^{cR^d}. Por ejemplo, R^{QA} puede ser CH₂NHMe.

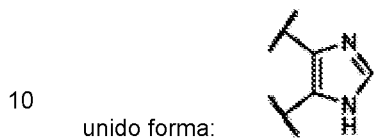
En ciertas realizaciones, cada R^{QA} restante cuando está presente es un halo seleccionado independientemente, tal como -F.

65

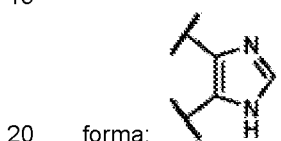
En algunas realizaciones, un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el átomo al que cada uno está unido, forma un anillo que incluye de 5 a 6 átomos de anillo, en el que de 1 a 2 átomos de anillo son heteroátomos

cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos R^h seleccionados independientemente.

5 En ciertas de estas realizaciones, un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el átomo al que cada uno está



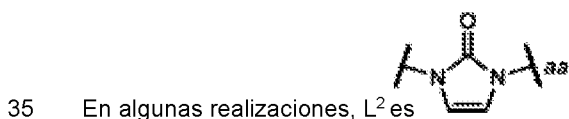
15 En ciertas realizaciones, un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el átomo al que cada uno está unido



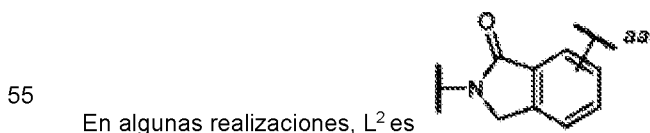
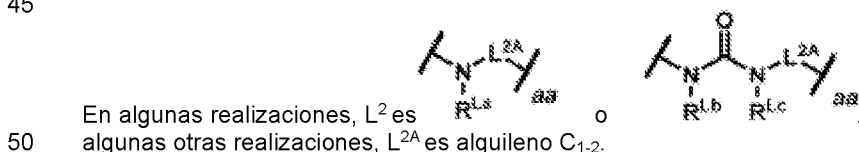
En algunas realizaciones, cada R^{QA} restante cuando está presente es independientemente halo, ciano, o alquilo C₁₋₃.



30 realizaciones, L^{2A} es CH₂.



45 En algunas de estas realizaciones, n1 es 1. En algunas otras realizaciones, n1 es 2 o 3. En ciertas realizaciones, L^{2A} es un enlace. En algunas otras realizaciones, L^{2A} es alquileno C₁₋₂.



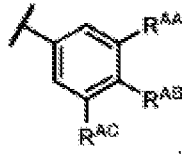
60 En algunas realizaciones, el anillo A es un arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona de forma independiente del grupo formado por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

65 En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

En algunas de las realizaciones anteriores, el anillo A es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes,

cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo formado por halo (p. ej., -F) y alquilo C₁₋₆ (p. ej., alquilo C₁₋₃). Como ejemplo no limitativo

5



10

de las realizaciones anteriores, el anillo A puede ser halo o alquilo C₁₋₆. Por ejemplo R^{AA} y R^{AC} pueden seleccionarse independientemente alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo); y/o R^{AB} puede ser halo (por ejemplo, -F).

15

En ciertas realizaciones, el anillo A es piridilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo formado por halo y alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, el anillo A puede ser 4-piridilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por halo y alquilo C₁₋₆. Como otro ejemplo, el Anillo A puede ser 3-piridilo, que está opcionalmente sustituido con de 2-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₆. Como otro ejemplo, el anillo A puede ser 2-piridilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₆.

20

En algunas realizaciones, R¹ es H. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R² es H. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁₋₆.

25

En algunas realizaciones, R³ es H. En algunas realizaciones, R³ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, alquilo alquilo C₁₋₃ como metilo).

30

En ciertas realizaciones, R¹, R², y R³ son H. En otras realizaciones, R¹ y R² son H; y R³ es alquilo C₁₋₆. En algunas de estas realizaciones, R³ es metilo.

En ciertas realizaciones, R¹, R² son H; y R³ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆.

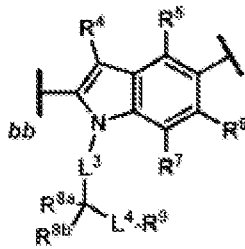
En algunas realizaciones, L es C(=O).

35

En algunas realizaciones, L es -CH₂- o -CH(alquilo C₁₋₆)-.

En algunas realizaciones, L es -S(=O)₂.

40



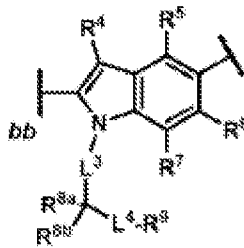
45

En algunas realizaciones, el anillo B es

50

En algunas de estas realizaciones, R⁴, R⁵, y R⁶ son cada uno H o halo. En ciertas realizaciones, R⁴, R⁵, y R⁶ son cada uno H o -F. Como ejemplo no limitante de las realizaciones anteriores, R⁴, R⁵, y R⁶ son cada uno H. Como otro ejemplo no limitante, R⁴ y R⁵ son H; y R⁶ es -F. En ciertas realizaciones, R⁷ es H. En otras realizaciones, R⁷ es -F.

55

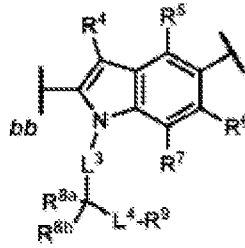



60

En ciertas realizaciones, el anillo B es ; y cada uno de R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ es H.

65

5

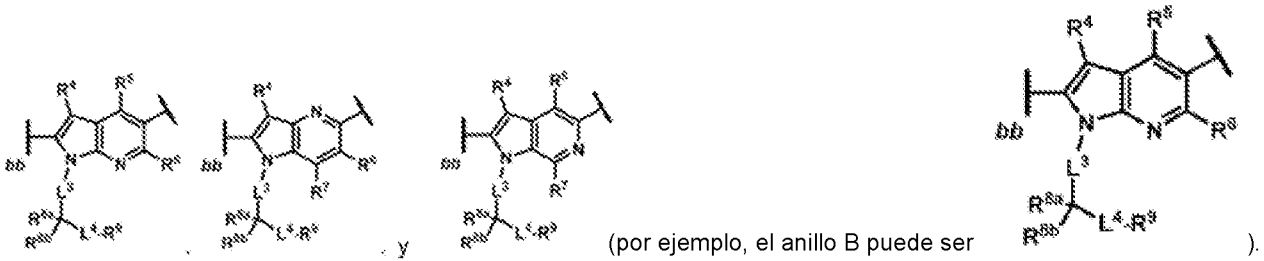


10 En algunas otras realizaciones, el anillo B es  ; cada uno de R⁴, R⁵, y R⁶ es H; y R⁷ es -F.

En algunas realizaciones, el anillo B se selecciona del grupo que consiste en:

15

20



25

En algunas de estas realizaciones, cada uno de R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y halo. Por ejemplo, cada uno de R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ cuando están presentes, pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en -H y -F.

30

En algunas realizaciones, al menos uno de L³ y L⁴ es un enlace. En algunas de estas realizaciones, tanto L³ como L⁴ son enlaces.

En ciertas realizaciones, L³ es un enlace; y L⁴ es alquileno C₁₋₂.

35

En algunas otras realizaciones, L⁴ es un enlace; y L³ es alquileno C₁₋₂.

En ciertas realizaciones, L³ y L⁴ son cada uno independientemente alquileno C₁₋₂.

40

En algunas realizaciones, R^{8a} y R^{8b} tomados junto con el átomo de carbono al que está unido cada uno forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₈ que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ seleccionado de 1-2 independientemente, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^f seleccionado independientemente.




45

En ciertas realizaciones, R^{8a} y R^{8b} tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que está unido cada uno forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₈ que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ seleccionado de 1-2 independientemente, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^f seleccionado independientemente.

50

Como ejemplo no limitativo de las realizaciones anteriores, R^{8a} y R^{8b} tomados junto con el átomo de carbono al que cada uno

55

se adjuntan formas: (por ejemplo,  ,  , alquilo C₁₋₃), o  . Por ejemplo, R^{8a} y R^{8b} tomados

60

junto con el átomo de carbono al que está unido cada uno forma:

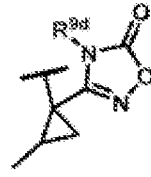


65

En algunas realizaciones, R^{8a} y R^{8b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R^{8a} y R^{8b} pueden ser ambos H. Como otro ejemplo, R^{8a} y R^{8b} pueden ser un alquilo C₁₋₆ seleccionado independientemente (por ejemplo, alquilo C₁₋₃). Como otro ejemplo, R^{8a} puede ser H; y R^{8b} puede ser alquilo C₁₋₆ (por

ejemplo, alquilo C₁₋₃).

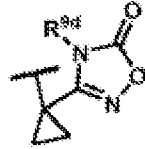
5



10 En algunas realizaciones, la fracción L³-C(R^{8a}R^{8b})-L⁴-R⁹ es: o alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R^{9d} puede ser H.

En algunas de estas realizaciones, R^{9d} es H

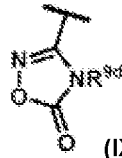
15



En algunas realizaciones, la fracción L³-C(R^{8a}R^{8b})-L⁴-R⁹ es: o alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R^{9d} puede ser H.

En algunas de estas realizaciones, R^{9d} es H

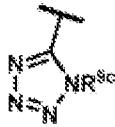
20



25 En algunas realizaciones, R⁹ es R^{9d} puede ser H.

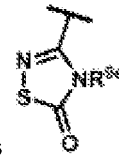
(IX-2). En algunas de estas realizaciones, R^{9d} es H o alquilo C₁₋₆. Por ejemplo,

30



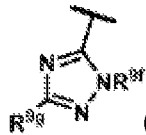
35 En algunas realizaciones, R⁹ es realizaciones,

(IX-1). En algunas realizaciones, R⁹ es



(IX-3). En algunas

40



R⁹ es (IX-4).

45

En algunas realizaciones, R⁹ es C(=O)OH.

En algunas realizaciones, R⁹ es C(=O)(alquilo OC₁₋₆).

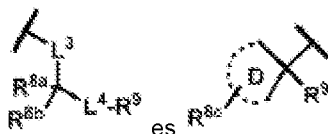
50

En algunas realizaciones, R⁹ es C(=O)NR^{9a}R^{9b}. En algunas de estas realizaciones, R^{9a} es H. En algunas realizaciones, R^{9b} es H.

55

En ciertas realizaciones, R^{9b} es alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R^{9b} se selecciona del grupo que consiste en: C(=O)(alquilo C₁₋₆), S(O)₀₋₂(alquilo C₁₋₆) y ciano.

60



En algunas realizaciones, la fracción es , en la que el anillo D es un cicloalquilo C₃₋₆; y R^{8c} se selecciona del grupo formado por H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R^f seleccionados de 1 a 3 independientemente. Entre los ejemplos

5 no limitativos se incluyen:



10

En ciertas realizaciones (cuando la fracción R^{9a} es R^{9b}), R^9 es (IX-2). En algunas de estas realizaciones, R^{9d} es H o alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R^{9d} puede ser H.

15

En algunas realizaciones, el anillo C es un heterociclilo de 3-12 miembros que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente.

20

En ciertas realizaciones, el anillo C es un heterociclo de 4-8 miembros que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente.

25

En ciertas realizaciones, el anillo C es un heterociclo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente.

30

En ciertas realizaciones, el anillo C es tetrahidropiraniilo que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} independientemente. Por

ejemplo, el anillo C puede seleccionarse del grupo formado por: y (por ejemplo,).

35

Como otro ejemplo no limitante, el anillo C puede ser (por ejemplo,).

40

En ciertas realizaciones, el anillo C es morfolinilo que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente.

45

Por ejemplo, el anillo C puede ser (por ejemplo,).

50

En algunas realizaciones, el anillo C esx heteroarilo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente.

55

En algunas realizaciones, el anillo C es un cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} . En algunas realizaciones, el anillo C es un cicloalquilo C₃₋₈ que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente. Por ejemplo, el anillo C puede

60

ser (por ejemplo,).

65

En algunas realizaciones, cada R^{Ca} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y NR^cR^d.

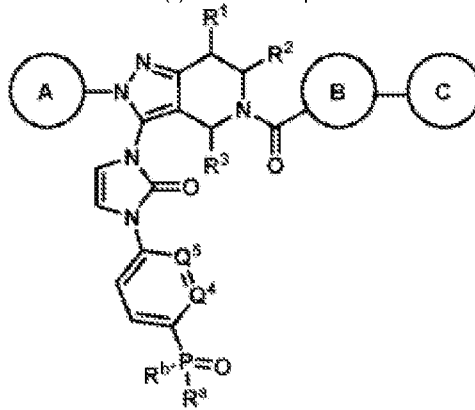
En algunas realizaciones, cada R^{Ca} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo y alquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones, cada R^{Ca} es independientemente alquilo C_{1-6} . Por ejemplo, cada R^{Ca} puede ser metilo.

5 En algunas realizaciones, cada R^{Ca} es un halo seleccionado independientemente. Por ejemplo, cada R^{Ca} puede ser -F.

En algunas realizaciones, un par de R^{Ca} en el mismo o en diferentes átomos de anillo, junto con el átomo o átomos de anillo a los que cada uno está unido, forma un anillo carbocíclico que incluye de 3 a 6 átomos de anillo. En ciertas realizaciones, un par de R^{Ca} en el mismo átomo de anillo, junto con el átomo de anillo al que cada uno está unido, forma un anillo carbocíclico que incluye de 3 a 5 átomos de anillo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IA):



Formula (IA)

en el que Q^4 y Q^5 se seleccionan independientemente del grupo formado por: N, CH, y CR^{QA} ; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

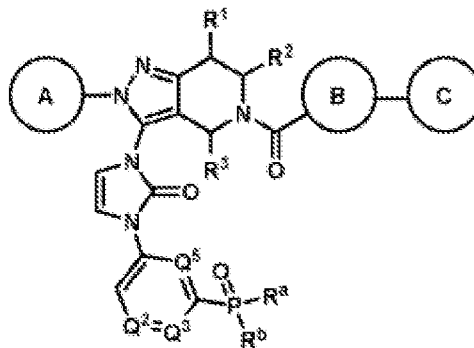
En algunas realizaciones de la Fórmula (IA), cada uno de Q^4 y Q^5 es CH.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IA), Q^4 es CR^{QA} ; y Q^5 es CH.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IA), Q^4 es CR^{QA} ; y Q^5 es CR^{QA} . En algunas de estas realizaciones, Q^4 es CR^{QA} ; y Q^5 es C-halo, tal como CF.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IA), Q^4 es N; y Q^5 es CR^{QA} o CH. En algunas de estas realizaciones, Q^5 es CH.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IB):



Formula (IB)

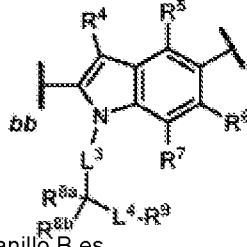
en el que Q^2 , Q^3 , and Q^5 se seleccionan independientemente del grupo formado por: N, CH, y CR^{QA} ; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 En algunas realizaciones de la Fórmula (IB), cada uno de Q^2 , Q^3 , y Q^5 es CH.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IB), Q⁵ es CR^{QA}; y cada uno de Q² y Q³ es CH.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IB), Q⁵ es CH; y Q² y Q³ son CR^{QA} seleccionado independientemente.

5



10

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA) o (IB), el anillo B es

15

En algunas de estas realizaciones, al menos uno de L³ y L⁴ es un enlace. Como ejemplo no limitativo de las realizaciones anteriores, tanto L³ como L⁴ son enlaces.

20

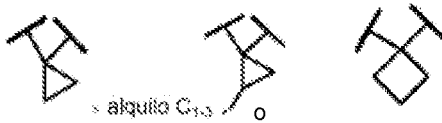
En algunas realizaciones de la Fórmula (IA) o (IB), R^{8a} y R^{8b} tomados junto con el átomo de carbono al que está unido cada uno forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₅ que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ seleccionado de 1-2 independientemente, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^f seleccionado independientemente.

25

En algunas de estas realizaciones, R^{8a} y R^{8b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₄ que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ seleccionado de forma independiente.

30

Como ejemplo no limitativo de las realizaciones anteriores, R^{8a} y R^{8b} tomados junto con el átomo de carbono al que cada uno

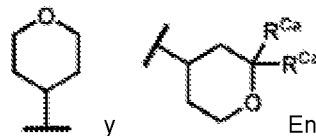


unido forma:

35

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA) o (IB), el anillo C es un heterociclilo de 3-12 miembros que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente. En ciertas realizaciones, el anillo C es un heterociclo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente. En ciertas realizaciones, el anillo C es tetrahidropiraniolo que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} independientemente. Como ejemplo no limitativo de las realizaciones anteriores, el anillo C

45

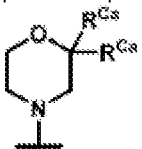


puede seleccionarse del grupo formado por:

En ciertas realizaciones, el anillo C es morfolinilo

50

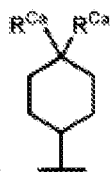
que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente. Por ejemplo, el anillo C puede ser



55

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA) o (IB), el anillo C es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca}.

60



5

Por ejemplo, el anillo C puede ser

10

En algunas realizaciones de la Fórmula (IA) o (IB), cada R^{Ca} es independientemente alquilo C_{1-6} . Por ejemplo, cada R^{Ca} puede ser H. Como otro ejemplo no limitante, cada R^{Ca} es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo).

15

En algunas realizaciones de la Fórmula (IA) o (IB), cada R^{Ca} es un halo seleccionado independientemente (p. ej., -F).

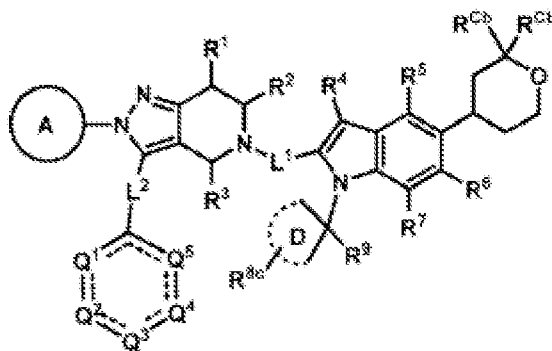
En algunas realizaciones de la Fórmula (IA) o (IB), un par de R^{Ca} en el mismo átomo de anillo o en átomos de anillo diferentes, junto con el átomo o átomos de anillo a los que está unido cada uno, forma un anillo carbocíclico que incluye de 3 a 6 átomos de anillo.

20

En algunas realizaciones de la Fórmula (IA) o (IB), un par de R^{Ca} en el mismo átomo de anillo, junto con el átomo de anillo al que está unido cada uno, forma un anillo carbocíclico que incluye de 3 a 5 átomos de anillo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IC):

25



30

35

Formula (IC)

40

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:

El anillo D es un cicloalquilo C_{3-6} ;

45

R^{8c} se selecciona del grupo formado por H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 R^f seleccionados independientemente; y

cada R^{Cb} se selecciona independientemente del grupo formado por H y R^{Ca} .

En algunas realizaciones de la Fórmula (IC), el Anillo D es ciclopropilo.

50

En algunas realizaciones de la Fórmula (IC), el Anillo D es ciclobutilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IC), R^{8c} es H.

55

En algunas realizaciones de la Fórmula (IC), R^{8c} es alquilo C_{1-3} . Por ejemplo, R^{8c} puede ser metilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IC), cada R^{Cb} es H.

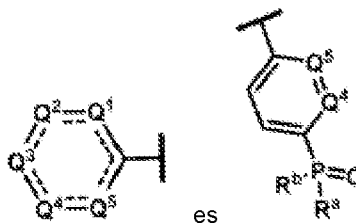
60

En algunas realizaciones de la Fórmula (IC), cada R^{Cb} es independientemente alquilo C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)).

En algunas realizaciones de la Fórmula (IC), Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , y Q^5 se definen según (AA).

65

5



10 En algunas realizaciones de la Fórmula **(IC)**, la fracción independiente seleccionado del grupo formado por N, CH y CR^{QA}.

En algunas de estas realizaciones, cada uno de Q⁴ y Q⁵ es CH.

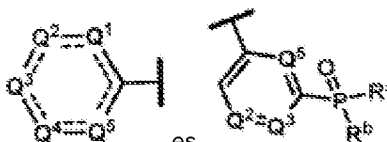
15 En algunas otras realizaciones, Q⁴ es CR^{QA}; y Q⁵ es CH.

En ciertas realizaciones, Q⁴ es CR^{QA}; y Q⁵ es CR^{QA}. En algunas de estas realizaciones, Q⁴ es CR^{QA}; y Q⁵ es C-halo, tal como CF.

20 En algunas otras realizaciones, Q⁴ es N; y Q⁵ es CR^{QA} o CH.

En algunas de estas realizaciones, Q⁵ es CH.

25



30 En algunas realizaciones de la Fórmula **(IC)**, la fracción seleccionados independientemente del grupo formado por N, CH y CR^{QA}.

En algunas de estas realizaciones, cada uno de Q², Q³, y Q⁵ son CH.

En algunas otras realizaciones, Q⁵ es CR^{QA}; y cada uno de Q² y Q³ es CH.

35 En algunas otras realizaciones, Q⁵ es CH; y Q² y Q³ son CR^{QA} seleccionado independientemente.

En algunas realizaciones de la fórmula **(IC)**, L¹ es C(=O).

40 En algunas realizaciones de las fórmulas **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^{8a} y R^{8b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆.

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^a y R^b son cada uno independientemente alquilo C₁₋₃. Por ejemplo, R^a y R^b pueden ser cada uno metilo. Como otro ejemplo no limitante, R^a y R^b pueden ser cada uno etilo. Como otro ejemplo no limitante, R^a y R^b pueden ser cada uno isopropilo.

45 En algunas realizaciones de las fórmulas **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^a es metilo y R^b es terc-butilo.

En algunas realizaciones de las fórmulas **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^a y R^b se seleccionan independientemente como cicloalquilo C₃₋₆. Por ejemplo, R^a y R^b pueden ser ambos ciclopropilo.

50

En algunas realizaciones de Fórmula **(IA)**, **(IB)**, o **(IC)**, cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en: halo; ciano; OH; NR^{cR^d}; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1-6 R seleccionados independientemente; alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1-6 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxi, halo y alcoxi C₁₋₆; y heterocicilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por alquilo C₁₋₆ y C(=O)(alquilo C₁₋₆).

55

En algunas de estas realizaciones, cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en -F, OH, NH₂NHMe, NH₂Et, NH₂iPr, N(Me)₂, NHC(=O)(ciclopropilo), NHS(O)₂Me, metilo, CF₃, CHF₂, OMe, OCF₃, OCHF₂, y morfolinilo.

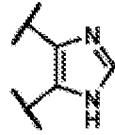
60 En algunas de estas realizaciones, R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en -F, OH, NH₂NHMe, NH₂Et, NHC(=O)(ciclopropilo), NHS(O)₂Me, metilo, OMe, OCF₃, y morfolinilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en halo, ciano, OH y NR^{cR^d}.

65

En algunas de estas realizaciones, cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en -F, OH y NHMe.

5 En algunas realizaciones de la Fórmula (IA), (IB) o (IC), un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, junto con el átomo al que está unido cada uno, forma un anillo que incluye de 5 a 6 átomos de anillo, en el que de 1 a 2 átomos de anillo son heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos R^h seleccionados independientemente. Por ejemplo, un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el átomo a

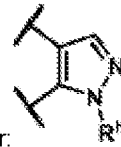


10

al que cada uno está unido puede formarse: como otro ejemplo limitativo, un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, tomado

10

15



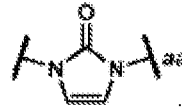
20

junto con el átomo al que está unido cada uno puede formar:

(por ejemplo, R^h es metilo).

25

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA), (IB) o (IC), L² es

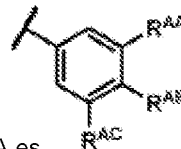


30 En algunas realizaciones de las fórmulas (IA), (IB) o (IC), el anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo formado por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

35

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA), (IB) o (IC), el anillo A es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo formado por halo y alquilo C₁₋₆.

40



Como ejemplo no limitativo de las realizaciones anteriores, el anillo A es fenilo, en el que R^{AA}, R^{AB}, and R^{AC} son independientemente halo o alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, cada uno de R^{AA} y R^{AC} puede ser independientemente alquilo C₁₋₆, como alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo); y/o R^{AB} puede ser halo (por ejemplo, -F).

45

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA), (IB) o (IC), R¹ y R² son H.

50

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA), (IB) o (IC), R³ es H.

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA), (IB) o (IC), R³ es alquilo C₁₋₆.

55

En ciertas realizaciones de la Fórmula (IA), (IB) o (IC), R¹ y R² son H; y R³ es alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R³ puede ser metilo.

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA), (IB) o (IC), R⁴, R⁵, y R⁶ son cada uno H o halo.

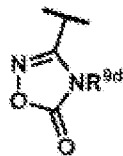
60

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA), (IB) o (IC), R⁴, R⁵, y R⁶ son cada uno H o -F. En determinadas realizaciones de la fórmula (IA), (IB) o (IC), R⁴, R⁵, y R⁶ son H. En determinadas realizaciones de la fórmula (IA), (IB) o (IC), R⁴ y R⁵ son H y R⁶ es -F.

65

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA), (IB) o (IC), R⁷ es H.

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA), (IB) o (IC), R⁷ es -F.

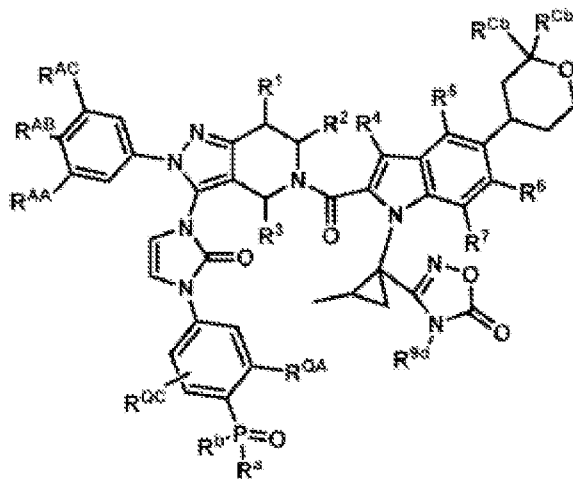


5

En algunas realizaciones de las fórmulas (IA), (IB) o (IC), R⁹ es R^{9d} es H.

(IX-2). En algunas de estas realizaciones,

10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (ID):



15

20

25

30

Fórmula (ID)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:

35 R^{AA}, R^{AB}, y R^{AC} son independientemente halo o alquilo C₁₋₆;

R^{QC} es H o halo; y

40 cada R^{Cb} se selecciona independientemente del grupo formado por H y R^{Ca}.

40

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R¹ y R² son H.

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R³ es alquilo C₁₋₃. En algunas de estas realizaciones, R³ es metilo.

45 En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son H.

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^{9d} es H.

50 En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^{AA} y R^{AC} son independientemente alquilo C₁₋₆.

50

En algunas de estas realizaciones, R^{AA} y R^{AC} son metilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^{AB} es halo. En algunas de estas realizaciones, R^{AB} es -F.

55 En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), cada R^{Cb} es H. En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), cada R^{Cb} es alquilo C₁₋₃. En algunas de estas realizaciones, cada R^{Cb} es metilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^a y R^b son independientemente alquilo C₁₋₃. En algunas de estas realizaciones, R^a y R^b son metilo. En ciertas realizaciones, R^a y R^b son etilo. En ciertas realizaciones, R^a y R^b son isopropilo.

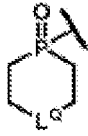
60

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^a es metilo; y R^b es terc-butilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^a y R^b son independientemente cicloalquilo C₃₋₆. Por ejemplo, R^a y R^b pueden ser ambos ciclopropilo.

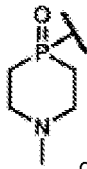

65

5

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), $P(=O)R^aR^b$ es , donde L^Q es un enlace, CH_2 , O, S, NH, o N(alquilo C_{1-6}).

10

15

e). En algunas de estas realizaciones, $P(=O)R^aR^b$ es  o .

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^{QA} es -F.

20

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^{QA} es -OH.

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^{QA} es NR^cR^d . En ciertas realizaciones, R^{QA} es NH(alquilo C_{1-3}) (por ejemplo, NHMe o NHEt).

25

En ciertas realizaciones, R^{QA} es NH_2 . En ciertas realizaciones, R^{QA} es N(alquilo C_{1-3})₂ (por ejemplo, NMe_2). En ciertas realizaciones, R^{QA} es $NHC(=O)$ (alquilo C_{1-3}), $NHC(=O)$ (cicloalquilo C_{3-6}), o $NHS(O)_2$ (cicloalquilo).

30

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^{QA} es heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y $C(=O)$ (alquilo C_{1-6}).

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^{QA} es alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 halo seleccionados independientemente.

35

En algunas de estas realizaciones, R^{QA} es -OMe, -OCF₃, o -OCHF₂.

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^{QA} es alquilo C_{1-3} . En algunas de estas realizaciones, R^{QA} es metilo. En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^{QA} es alquilo C_{1-3} sustituido con de 1-3 halo seleccionado independientemente. En algunas de estas realizaciones, R^{QA} es -CF₃ o -CHF₂.

40

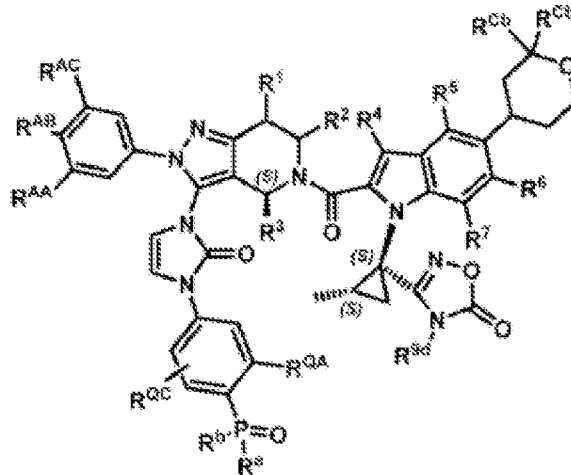
En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^{QC} es H.

En algunas realizaciones de la Fórmula (ID), R^{QC} es halo. En algunas de estas realizaciones, R^{QC} es -F. En ciertas realizaciones, R^{QC} es meta a $P(=O)R^aR^b$. En ciertas realizaciones, R^{QC} es meta a $P(=O)R^aR^b$ o a R^{QA} . En ciertas realizaciones, R^{QC} es -F que es orto a R^{QA} . En ciertas realizaciones, R^{QC} es -F que es meta a $P(=O)R^aR^b$ y orto a R^{QA} .

45

En algunas realizaciones de Fórmula (ID), el compuesto es un compuesto de Fórmula (S, S, S)-(ID)

50



55

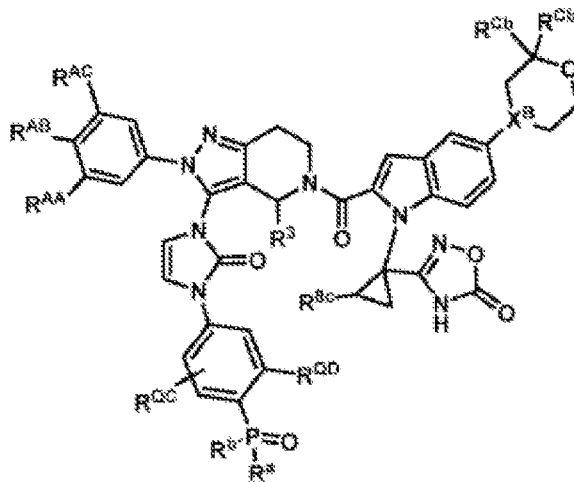
60

65

Formula (S, S, S)-(ID)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IE):



Fórmula (IE)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:

R^{AA} , R^{AB} , y R^{AC} son cada uno independientemente halo o alquilo C_{1-3} ;

R^3 es H o alquilo C_{1-3} ;

R^{QC} es H o halo;

R^{QD} se selecciona del grupo que consiste en: (a) H; (b) $-NH_2$; (c) $-NH(\text{alquilo } C_{1-3})$; (d) halo; (e) alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con de 1-3 halo seleccionado independientemente; y (f) alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con de 1-3 halo seleccionado independientemente;

R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ; o

R^a y R^b tomados junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido forman un anillo que incluye de 5-8 átomos de anillo, en el que de 0-1 átomo de anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) es un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N;

R^{8c} es H o alquilo C_{1-3} ;

X^B es CH o N; y

cada R^{Cb} se selecciona independientemente del grupo formado por H y alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones de la Fórmula (IE), R^{AA} y R^{AC} son cada uno independientemente alquilo C_{1-3} . Por ejemplo, R^{AA} y R^{AC} pueden ser cada uno metilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IE), R^{AB} es halo. Por ejemplo, R^{AB} puede ser F.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IE), R^{AA} y R^{AC} son cada uno independientemente alquilo C_{1-3} ; y R^{AB} es halo. Por ejemplo, R^{AA} y R^{AC} pueden ser cada uno metilo; y R^{AB} puede ser F.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IE), R^3 es alquilo C_{1-3} . Por ejemplo, R^3 puede ser metilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IE), R^{QD} es H.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IE), R^{QD} se selecciona del grupo que consiste en $-NH_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-3})$. Por ejemplo, R^{QD} puede ser $-NH_2$. Como otro ejemplo no limitante, R^{QD} puede ser $-NHMe$. Como otro ejemplo no limitante, R^{QD} puede ser $-NHEt$.

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, R^{QD} es halo. Por ejemplo, R^{QD} puede ser -F o -Cl.

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, R^{QD} es alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con de 1-3 halo seleccionado independientemente.

5 Por ejemplo, R^{QD} puede ser -OMe. Como otro ejemplo no limitante, R^{QD} puede ser OCF₃. Como otro ejemplo no limitante, R^{QD} puede ser OCHF₂.

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, R^{QD} es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con de 1-3 halo seleccionado independientemente. Por ejemplo, R^{QD} puede ser metilo. Como otro ejemplo no limitante, R^{QD} puede ser CF₃. Como otro ejemplo no limitante, R³ puede ser -CHF₂.

10

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, R^a y R^b son cada uno un alquilo C₁₋₄ seleccionado independientemente. Por ejemplo, R^a y R^b pueden ser metilo. Como otro ejemplo no limitante, R^a y R^b pueden ser cada uno etilo. Como otro ejemplo no limitante, R^a y R^b pueden ser cada uno isopropilo. Como otro ejemplo no limitante, R^a puede ser metilo; y R^b puede ser terc-butilo.

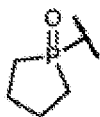
15

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, R^a y R^b son cada uno un cicloalquilo C₃₋₆ seleccionado independientemente. Por ejemplo, R^a y R^b pueden ser cada uno ciclopropilo.

20

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, R^a y R^b tomados junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido forman un anillo que incluye de 5-8 átomos de anillo, en el que de 0-1 átomo de anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) es un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N. Por ejemplo, R^a y R^b tomados junto con

25



el átomo de fósforo al que está unido cada uno puede formar

30

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, R^{QC} es H.

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, R^{QC} es halo. Por ejemplo, R^{QC} puede ser -F. En algunas realizaciones, R^{QC} es *orto* a R^{QD}. En algunas realizaciones, R^{QC} es *para* a R^{QD}. En algunas realizaciones, R^{QC} es *meta* a R^{QD}.

35

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, R^{8c} es H. En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, R^{8c} es alquilo C₁₋₃. Por ejemplo, R^{8c} puede ser metilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, X^B es CH. En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, X^B es N.

40

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, cada R^{Cb} es H. En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, cada R^{Cb} es un alquilo C₁₋₃ seleccionado independientemente. Por ejemplo, cada R^{Cb} puede ser metilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, X^B es CH; y cada R^{Cb} es H. En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, X^B es CH; y cada R^{Cb} es un alquilo C₁₋₃ seleccionado independientemente (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, X^B es N; y cada R^{Cb} es H.

45

En algunas realizaciones de la Fórmula **(IE)**, X^B es N; y cada R^{Cb} es un alquilo C₁₋₃ seleccionado independientemente (p. ej., metilo).

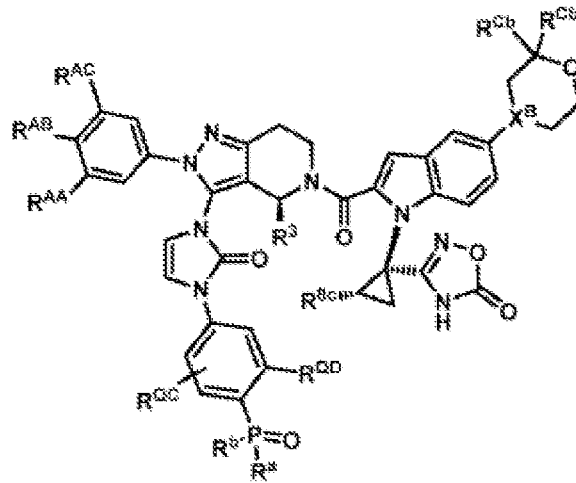
50

En algunas realizaciones de Fórmula **(IE)**, el compuesto es un compuesto de Fórmula (S, S, S)-**(IE)**

55

60

65



Formula (S, S, S)-(IE)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones de la Fórmula (IE).

R^{AA} y R^{AC} son metilos;

R^{AB} es -F;

R³ es metilo;

R^{QC} es H o -F;

R^{QD} se selecciona del grupo formado por: H; -NHMe; -NHEt; -NH₂; -OMe; -OCF₃; -OCHF₂; -Me; -CF₃; y -CHF₂;

R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo formado por: metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo y ciclopropilo;

R^{8c} es H o metilo;

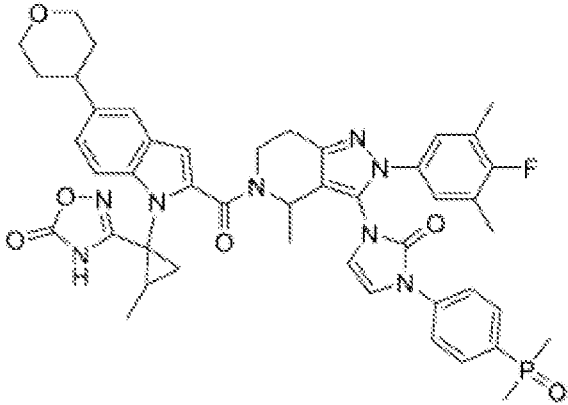
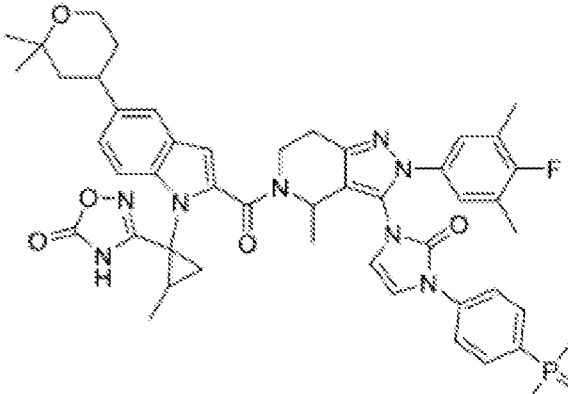
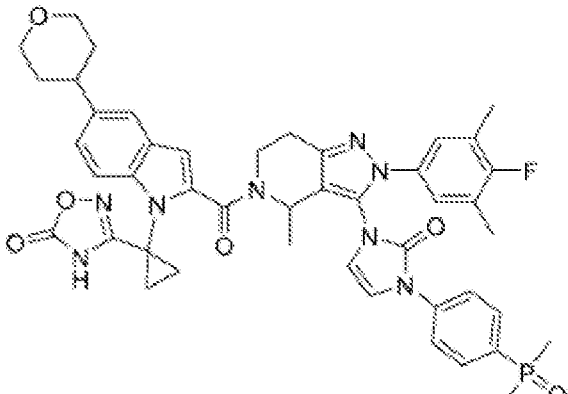
X^B es CH; y

cada R^{Cb} es independientemente H o metilo.

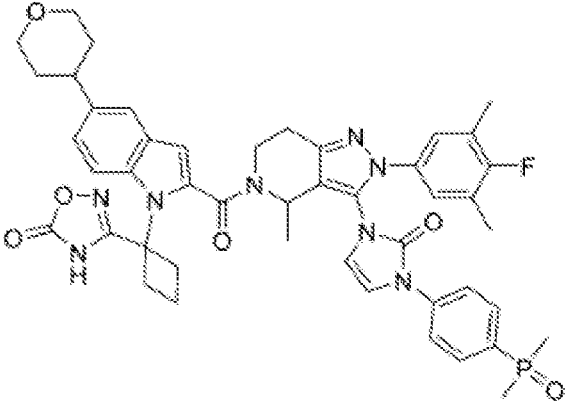
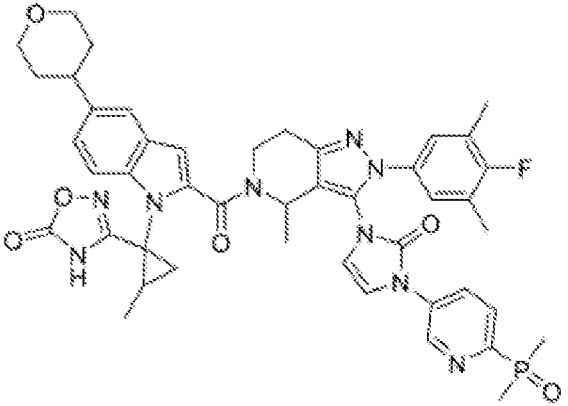
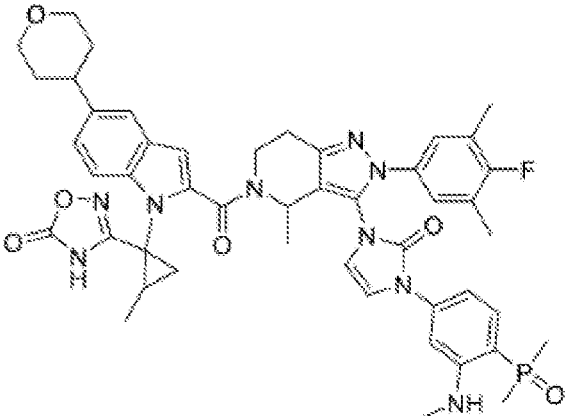
En algunas de estas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (S, S, S)-(IE).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la **Tabla C1** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

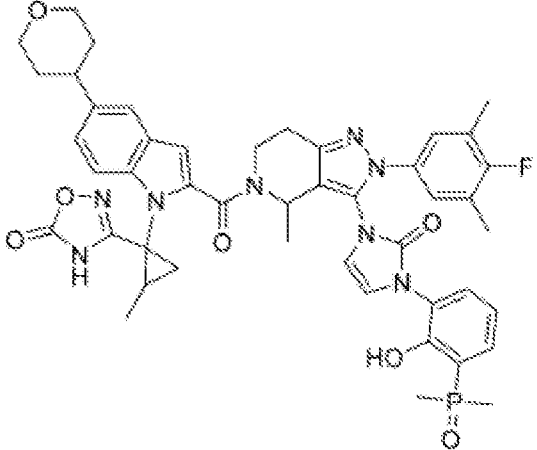
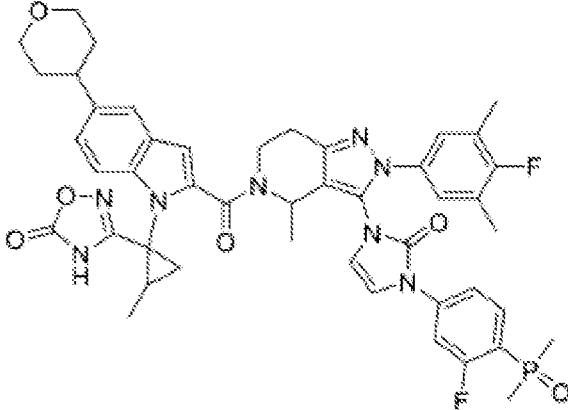
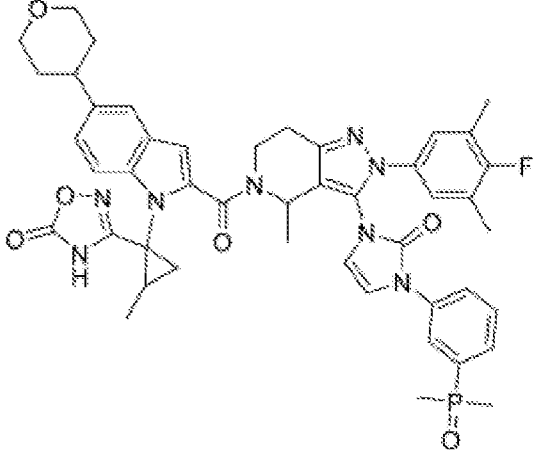
Tabla C1

Núm. de compuesto	Estructura
101	
102	
103	

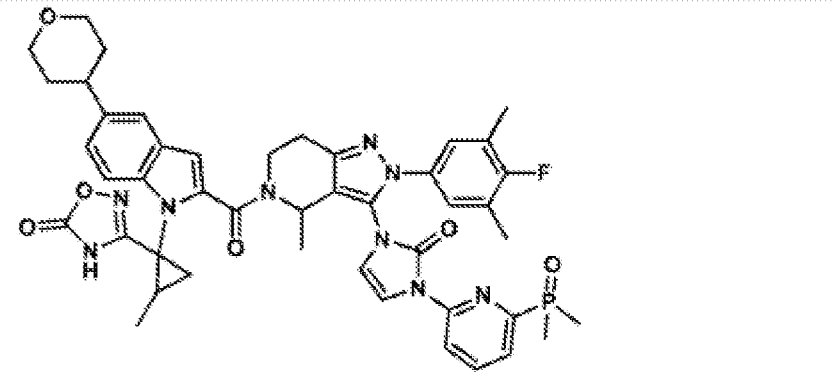
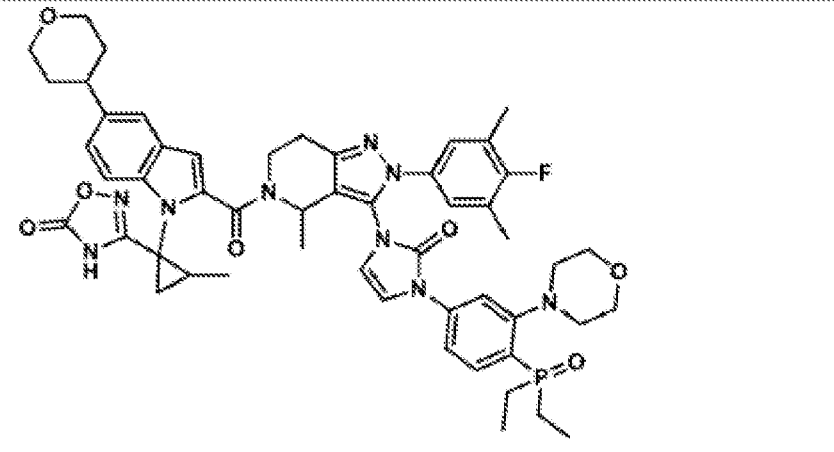
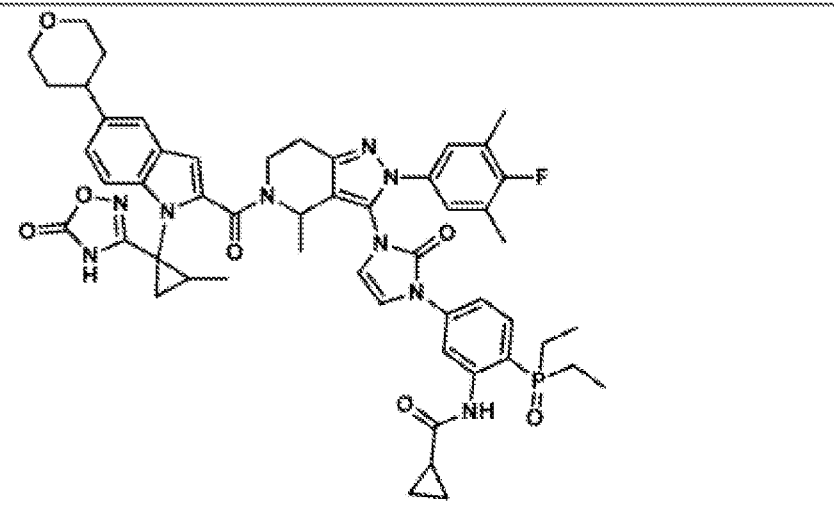
(continuación)

Núm. de compuesto	Estructura
104	
105	
106	

(continuación)

Núm. de compuesto	Estructura
107	
108	
109	

(continuación)

Núm. de compuesto	Estructura
113	
114	
115	

(continuación)

Núm. de compuesto	Estructura
5 10 15 20	116
25 30 35	117
40 45 50 55	118

5

10

15

20

25

30

35

40

45

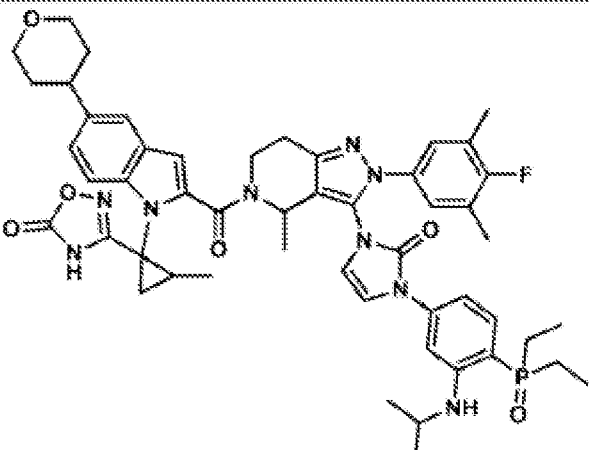
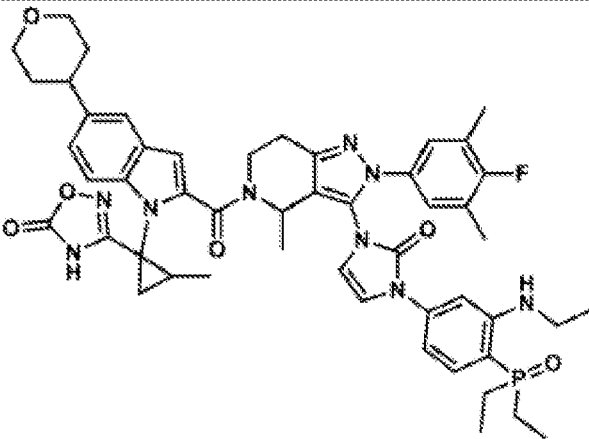
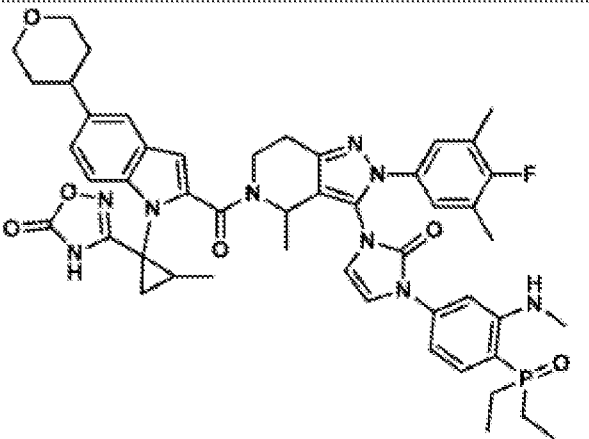
50

55

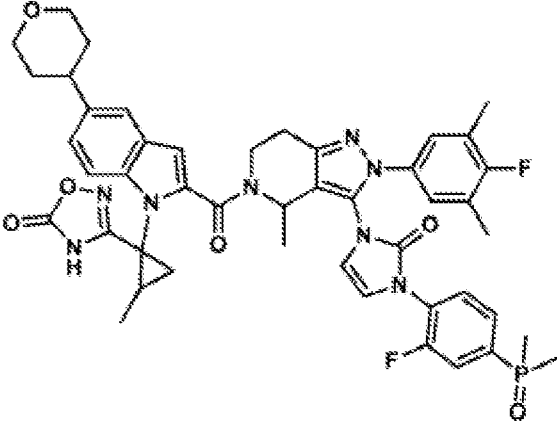
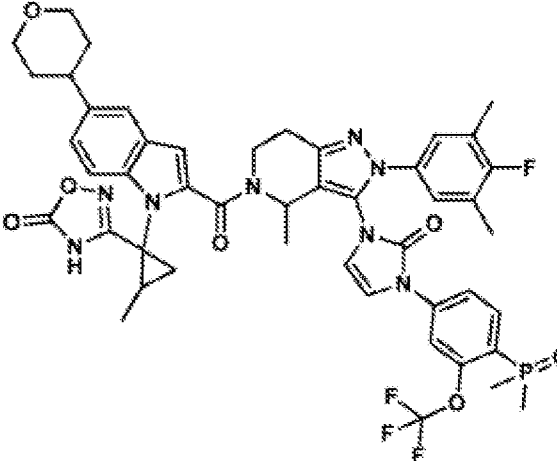
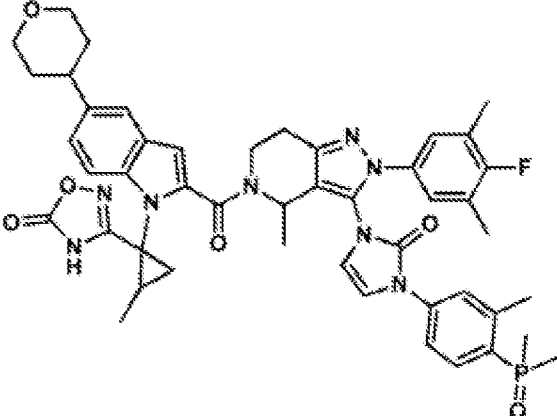
60

65

(continuación)

Núm. de compuesto	Estructura
119	
120	
121	

(continuación)

Núm. de compuesto	Estructura
122	
123	
124	

(continuación)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

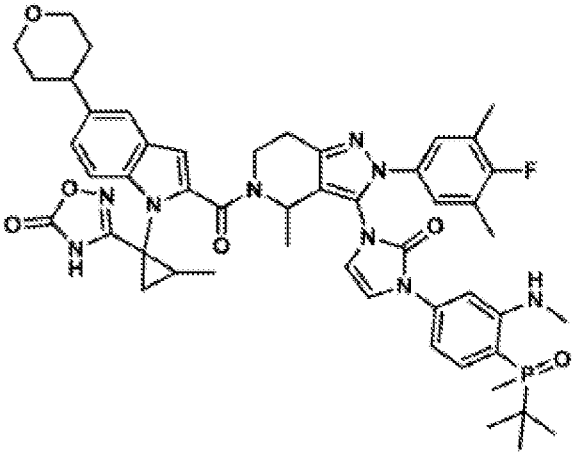
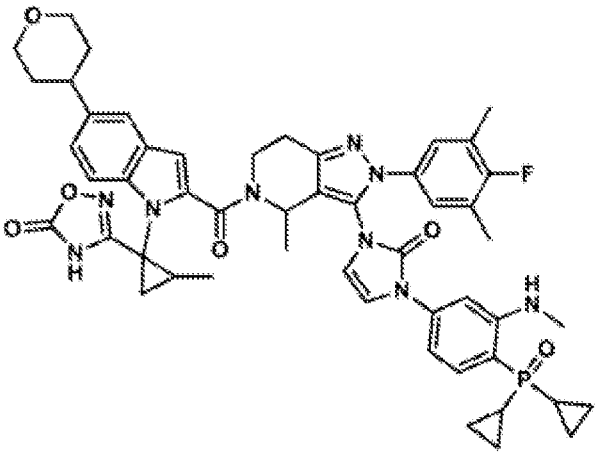
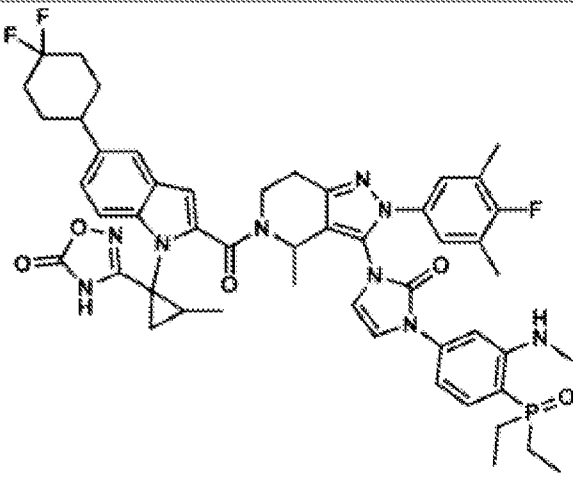
65

Num. de compuesto	Estructura
125	
126	
127	

(continuación)

Núm. de compuesto	Estructura
128	
129	
130	

(continuación)

Núm. de compuesto	Estructura
131	
132	
133	

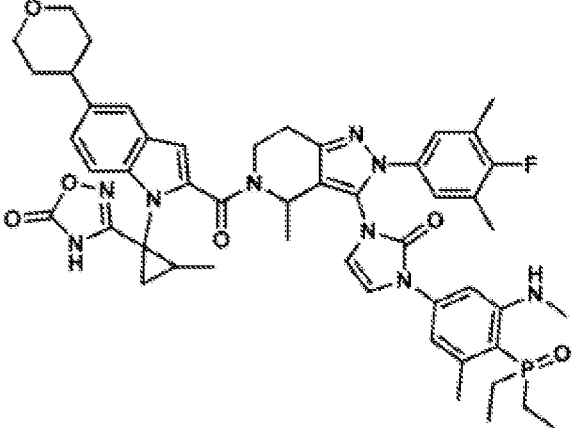
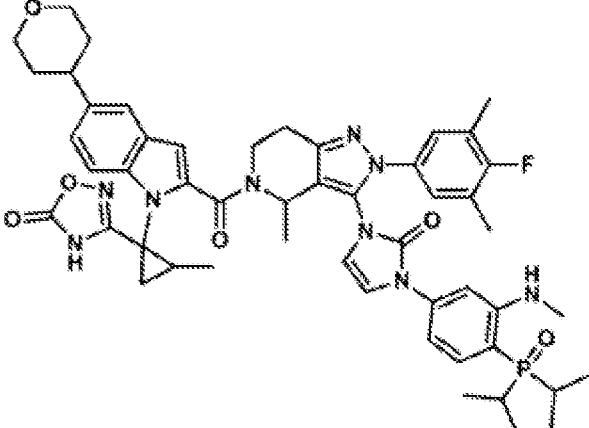
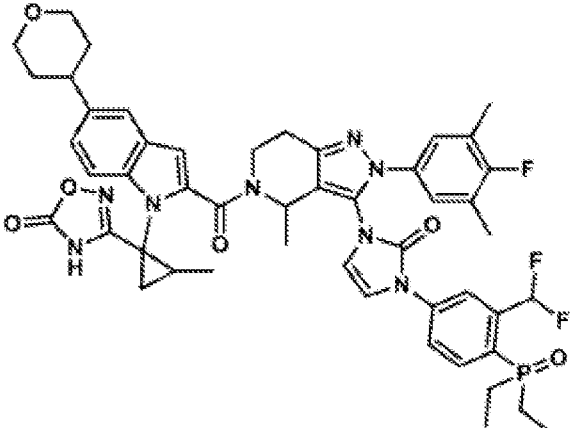
(continuación)

Núm. de compuesto	Estructura
134	
135	
136	

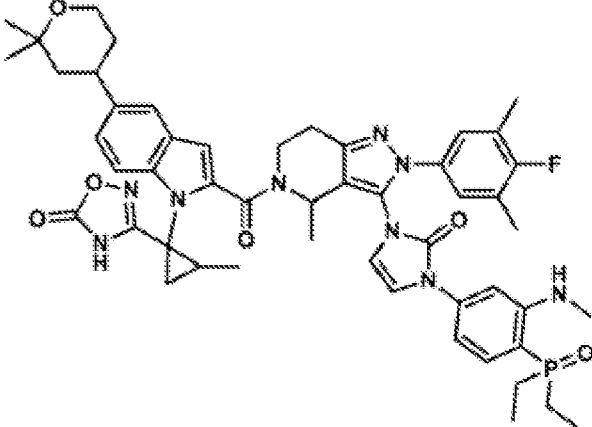
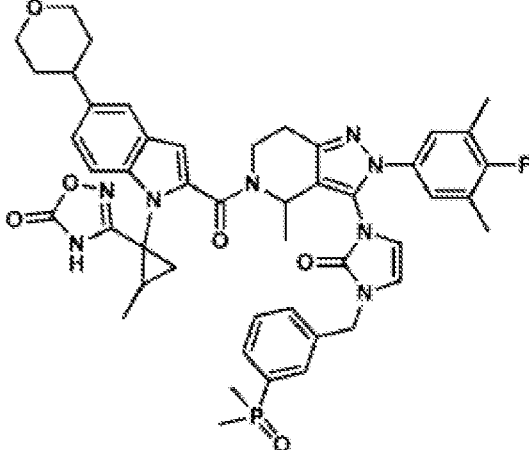
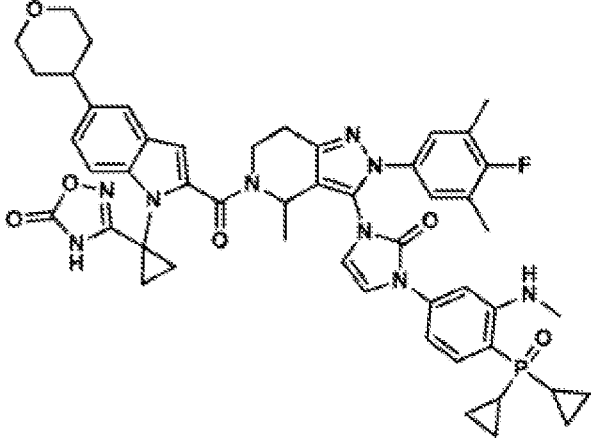
(continuación)

Núm. de compuesto	Estructura
137	
138	
139	

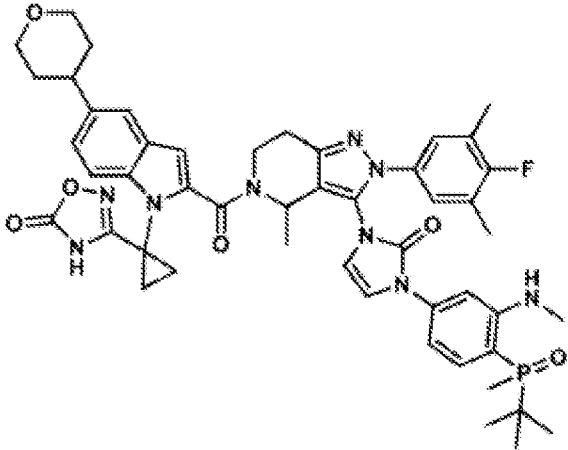
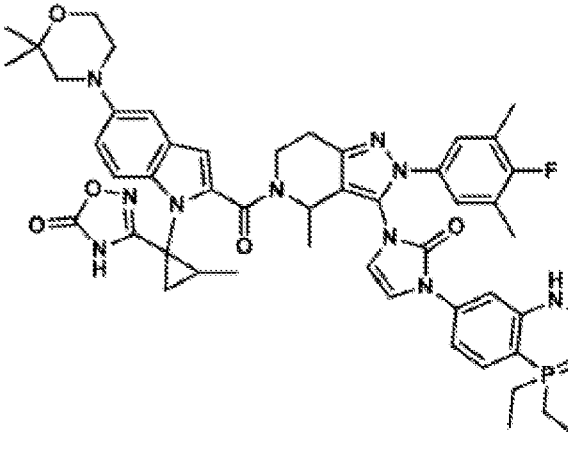
(continuación)

Núm. de compuesto	Estructura
140	
141	
142	

(continuación)

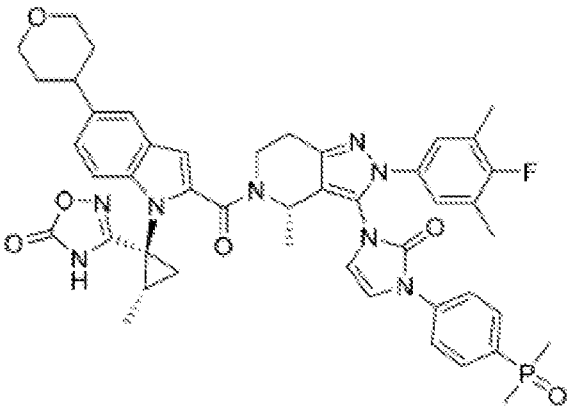
Núm. de compuesto	Estructura
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p>	<p>146</p> 
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>147</p> 
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p>	<p>148</p> 

(continuación)

Núm. de compuesto	Estructura
5 10 15 20 149	
25 30 35 40 150	

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla C2 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

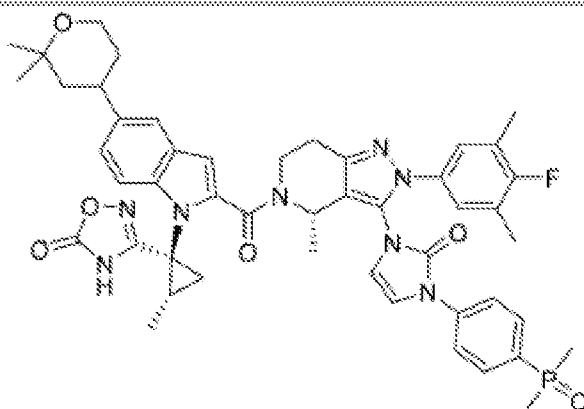
Tabla C2

Núm. de compuesto	Estructura
50 55 60 65 101a	

(continuación)

5

102a

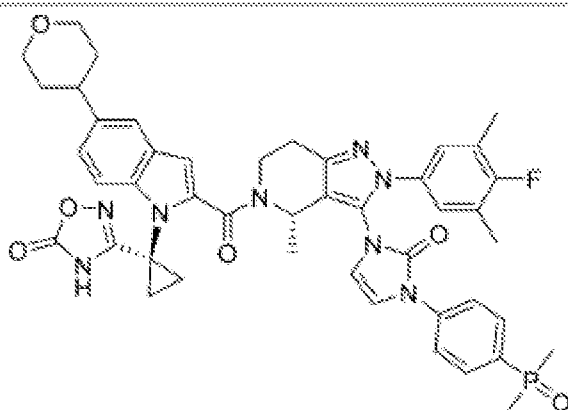


10

15

20

103a

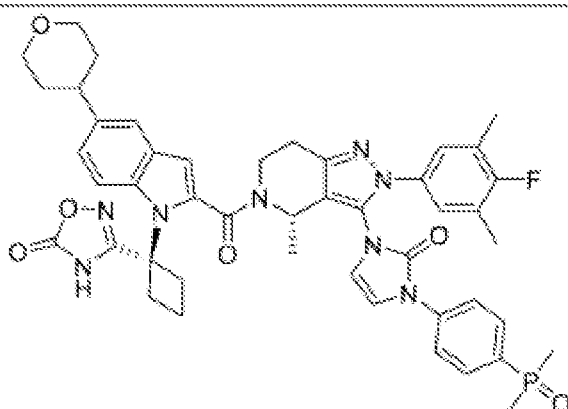


25

30

35

104a

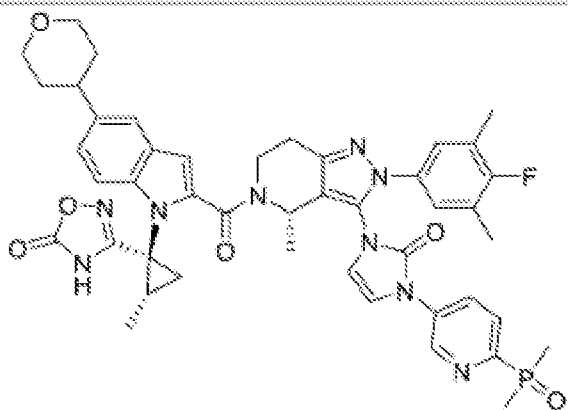


40

45

50

105a



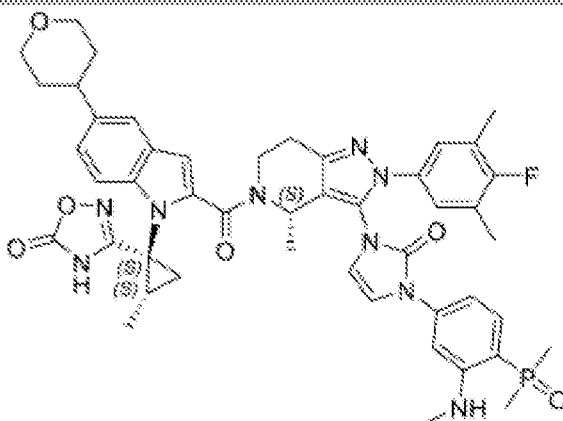
55

60

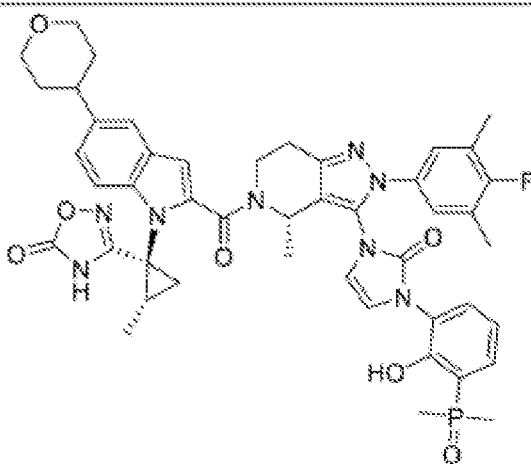
65

(continuación)

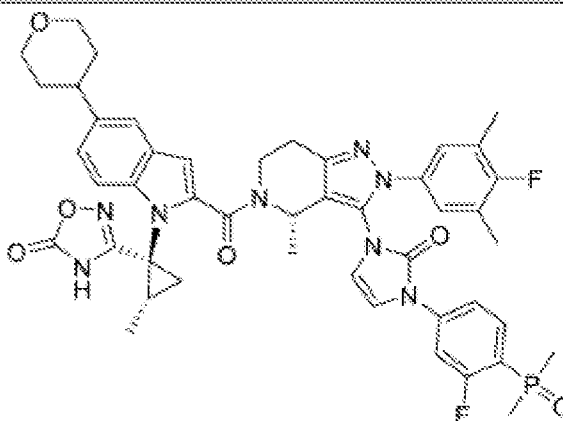
106a



107a

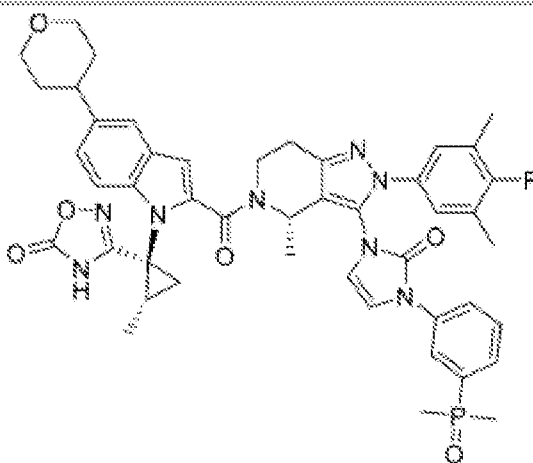


108a

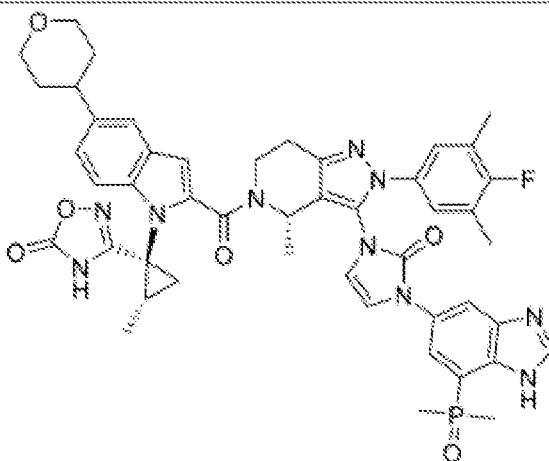


(continuación)

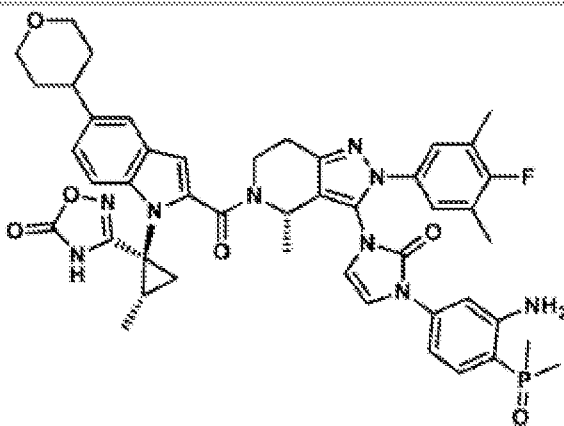
109a



110a

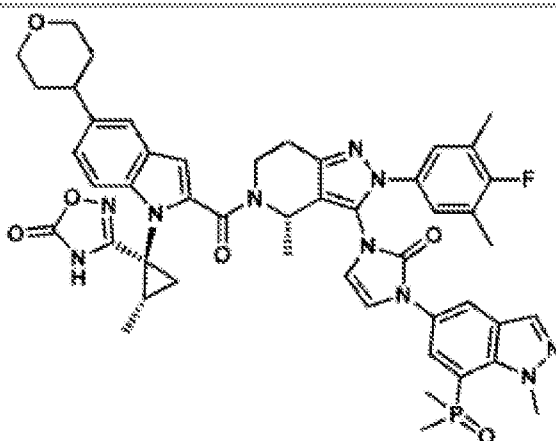


111a

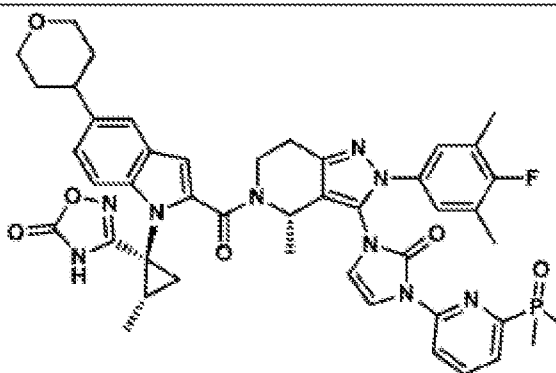


(continuación)

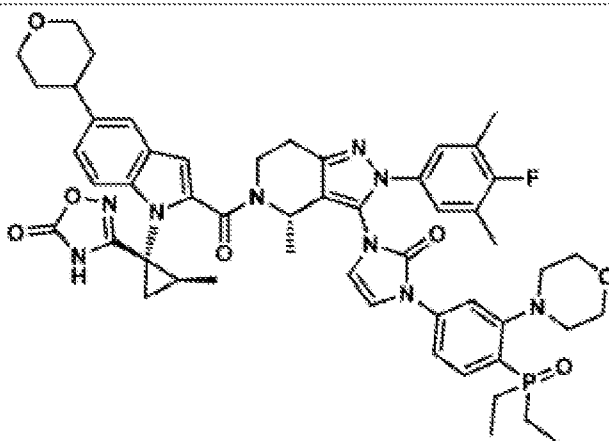
112a



113a



114a



(continuación)

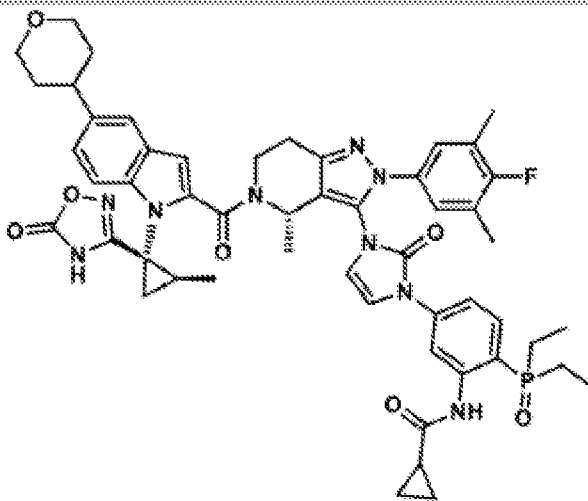
5

10

15

20

115a



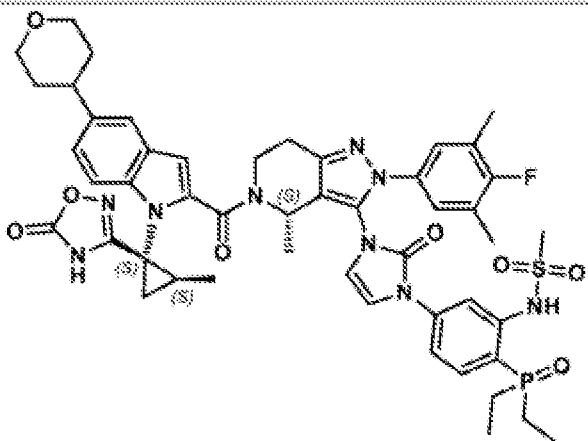
25

30

35

40

116a

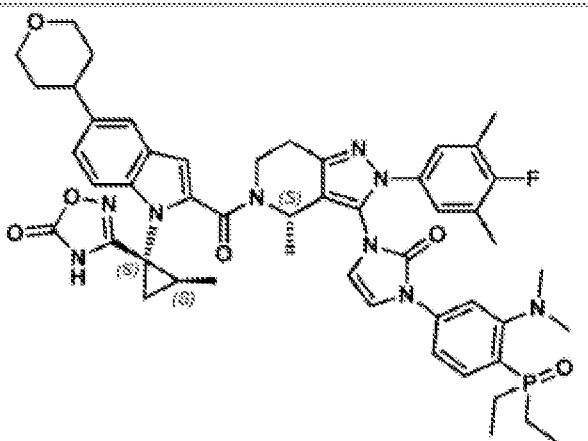


45

50

55

117a



60

65

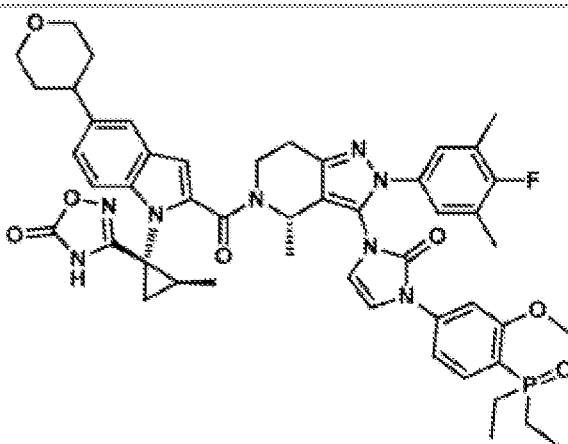
(continuación)

5

10

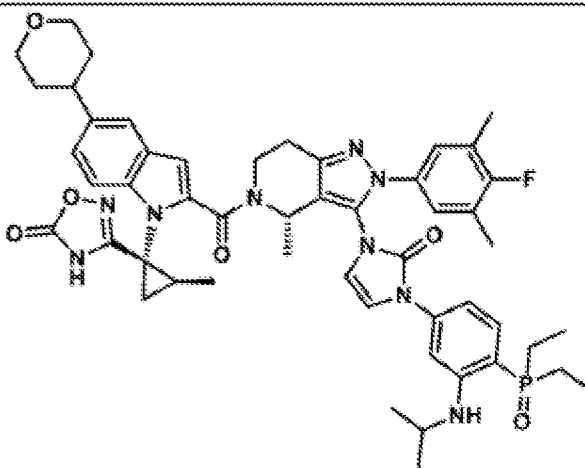
15

118a



20

119a

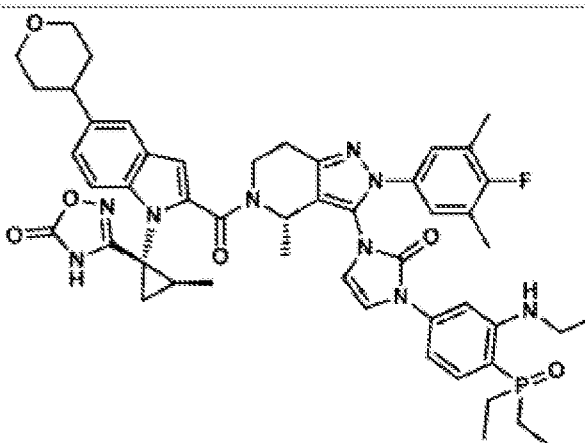


25

30

35

120a



40

45

50

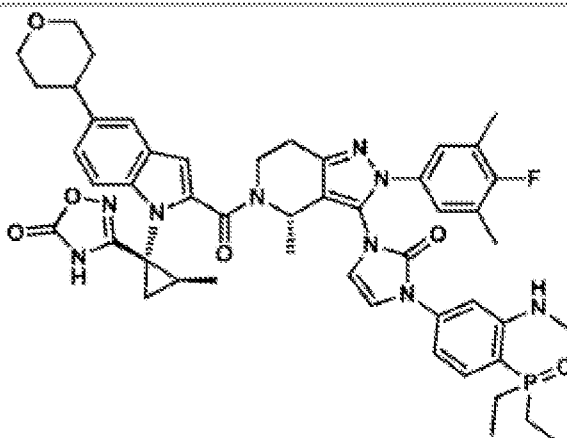
55

60

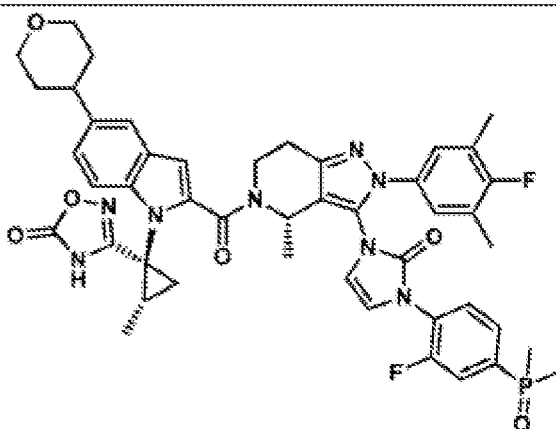
65

(continuación)

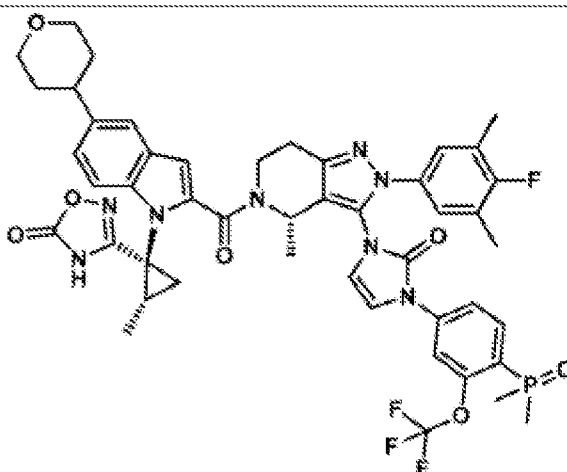
121a



122a

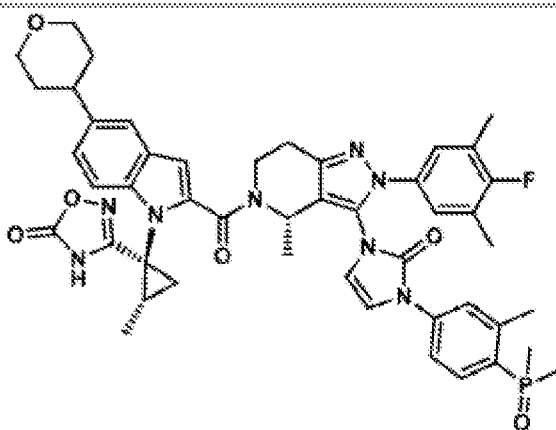


123a

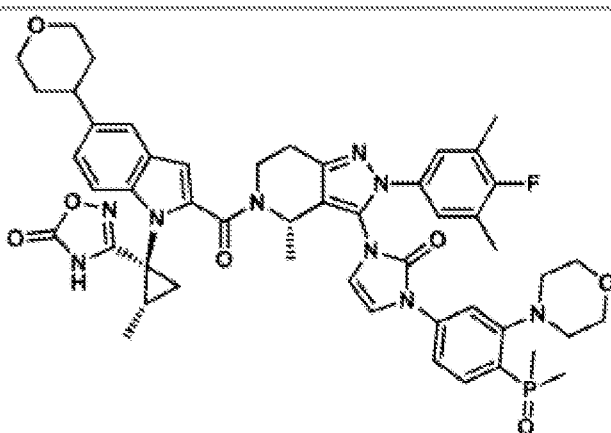


(continuación)

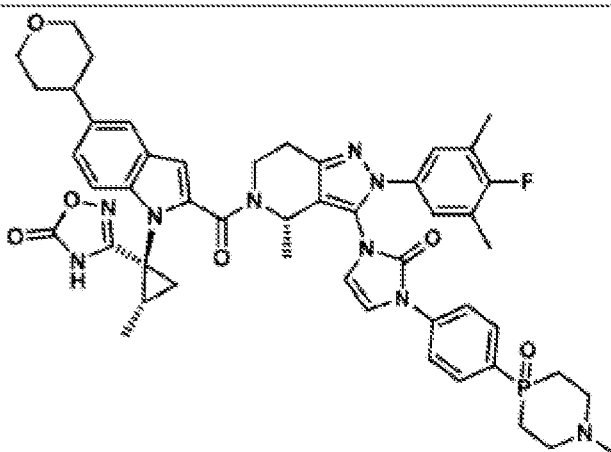
124a



125a

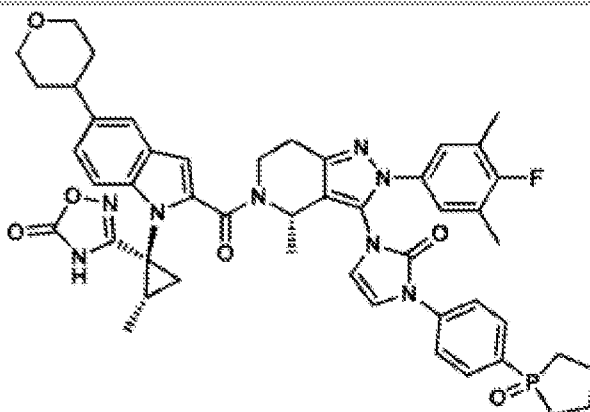


126a

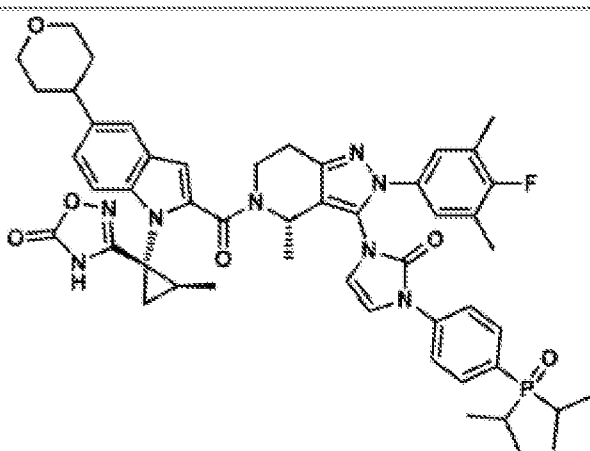


(continuación)

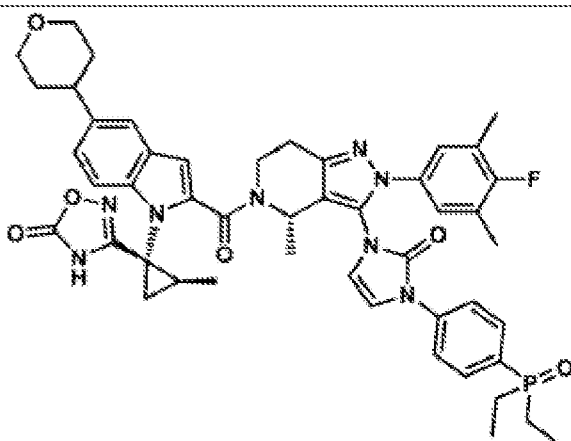
127a



128a

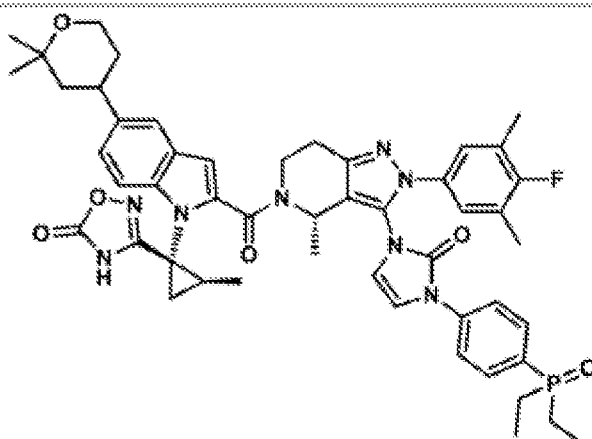


129a

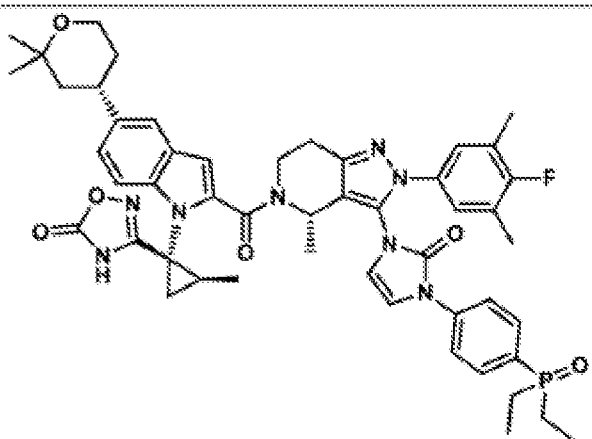


(continuación)

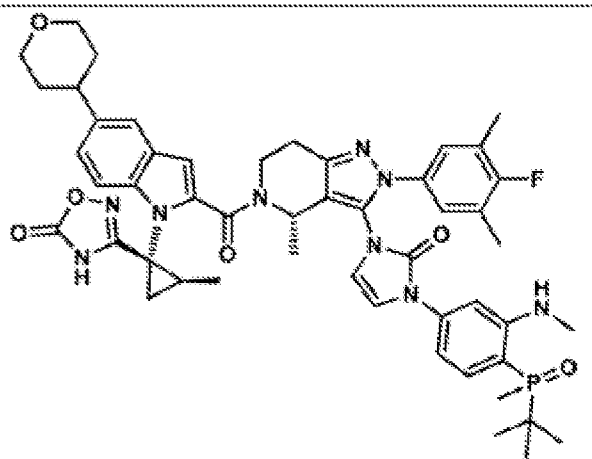
130a



130b



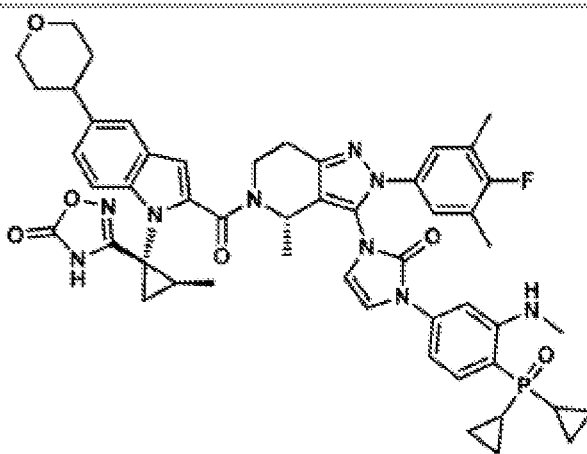
131a



(continuación)

5

132a

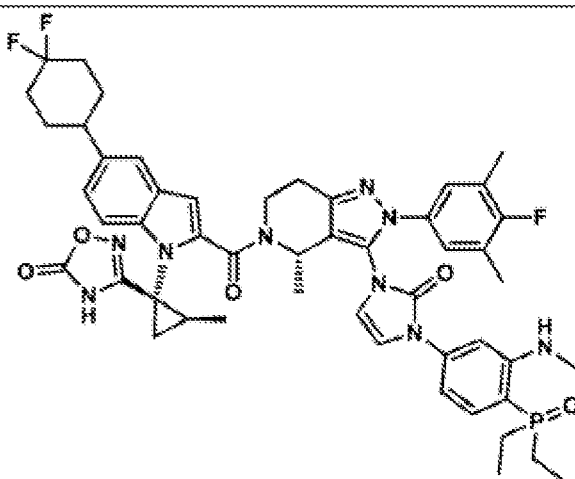


10

15

20

133a



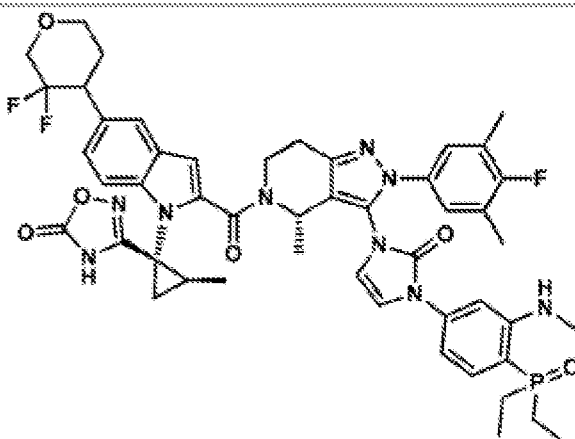
25

30

35

40

134a



45

50

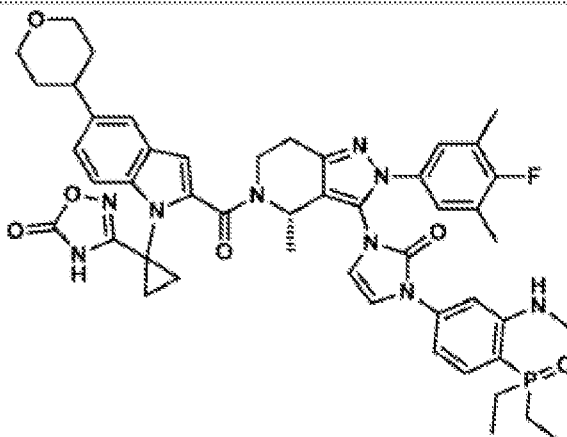
55

60

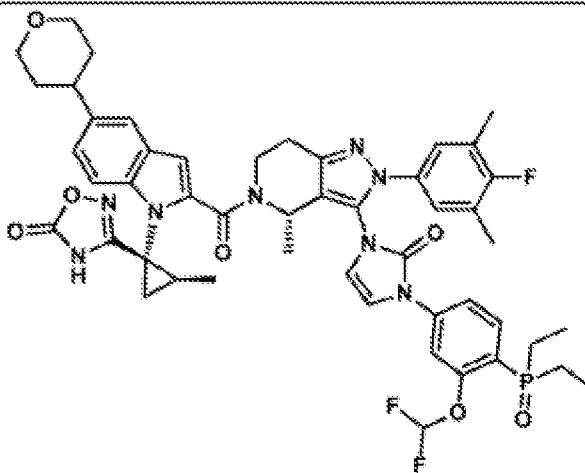
65

(continuación)

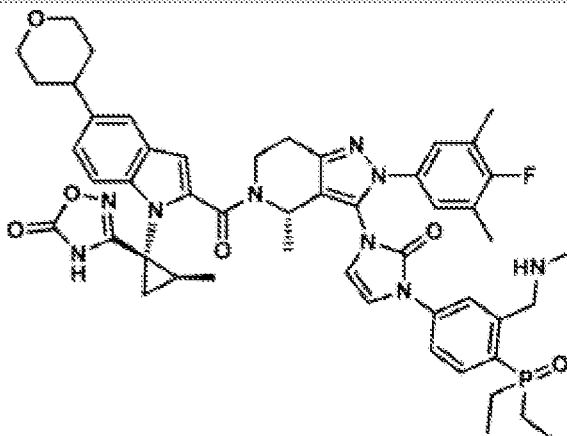
135a



136a

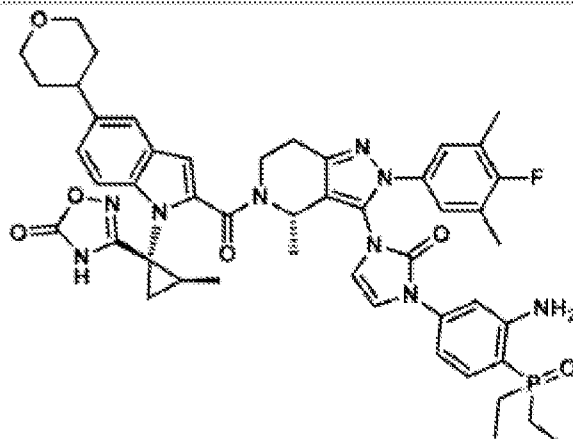


137a

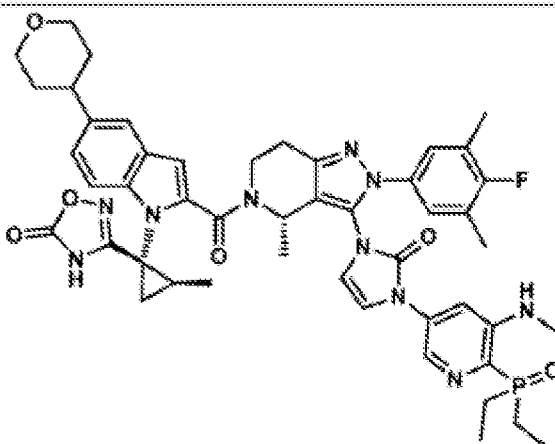


(continuación)

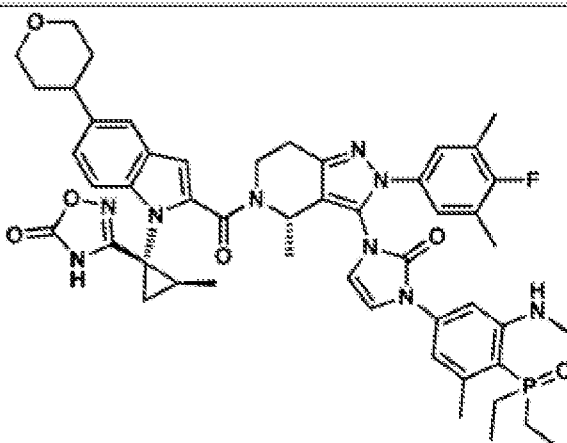
138a



139a



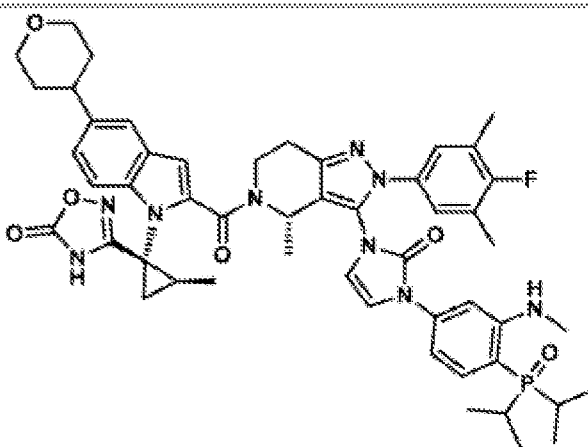
140a



(continuación)

5

141a

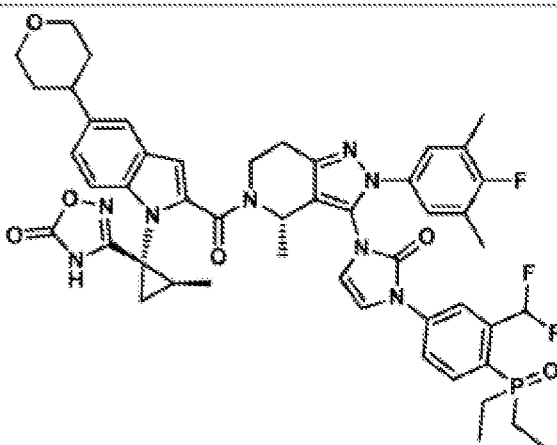


10

15

20

142a

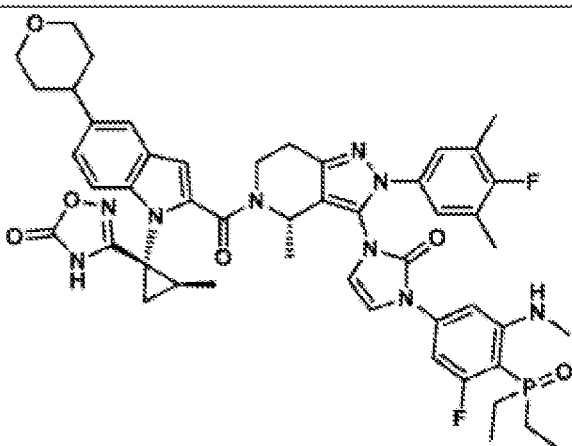


25

30

35

143a



40

45

50

55

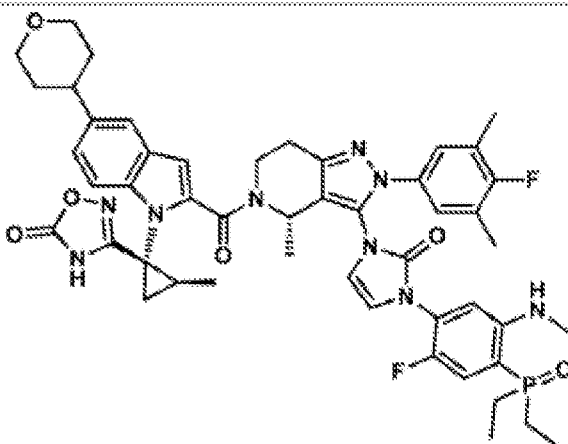
60

65

(continuación)

5

144a

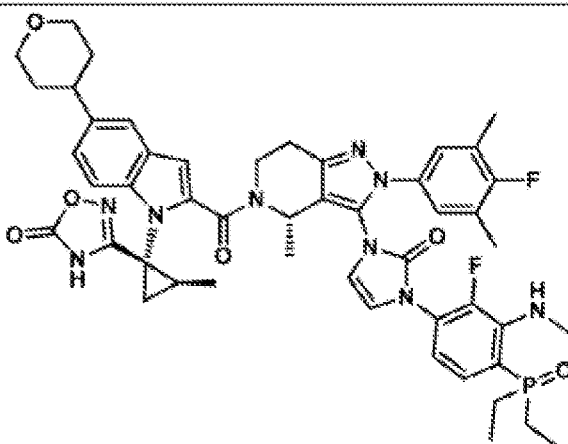


10

15

20

145a

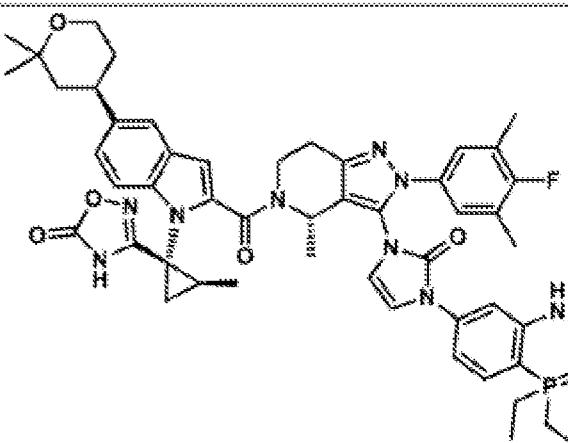


25

30

35

146a



40

45

50

55

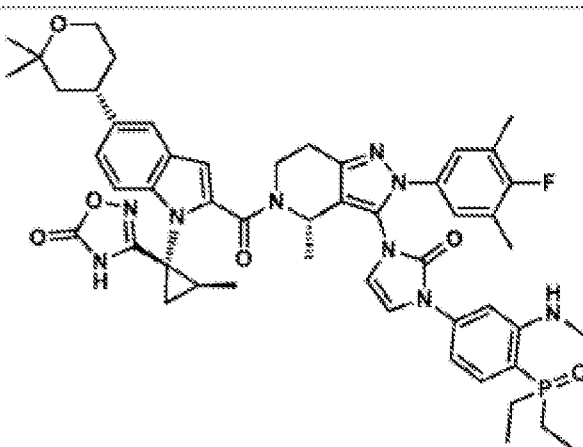
60

65

(continuación)

5

146b

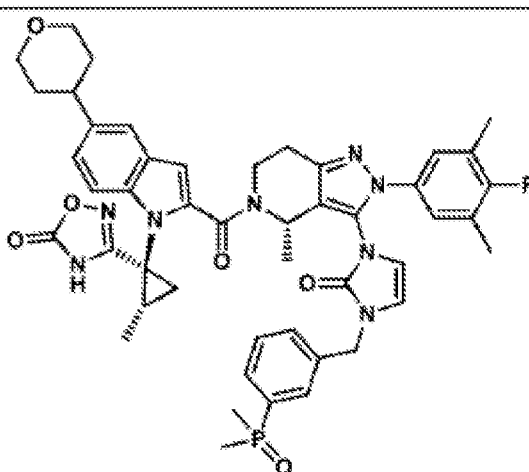


10

15

20

147a

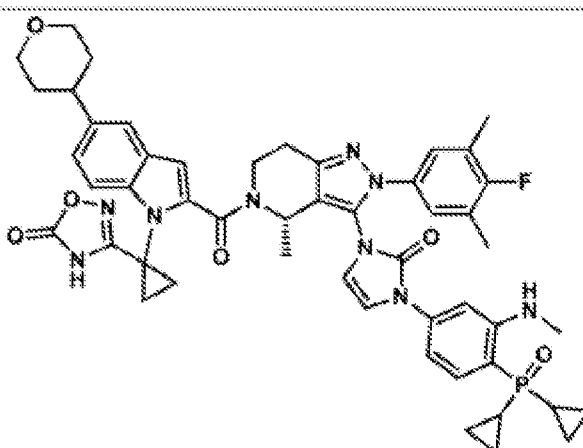


25

30

35

148a



40

45

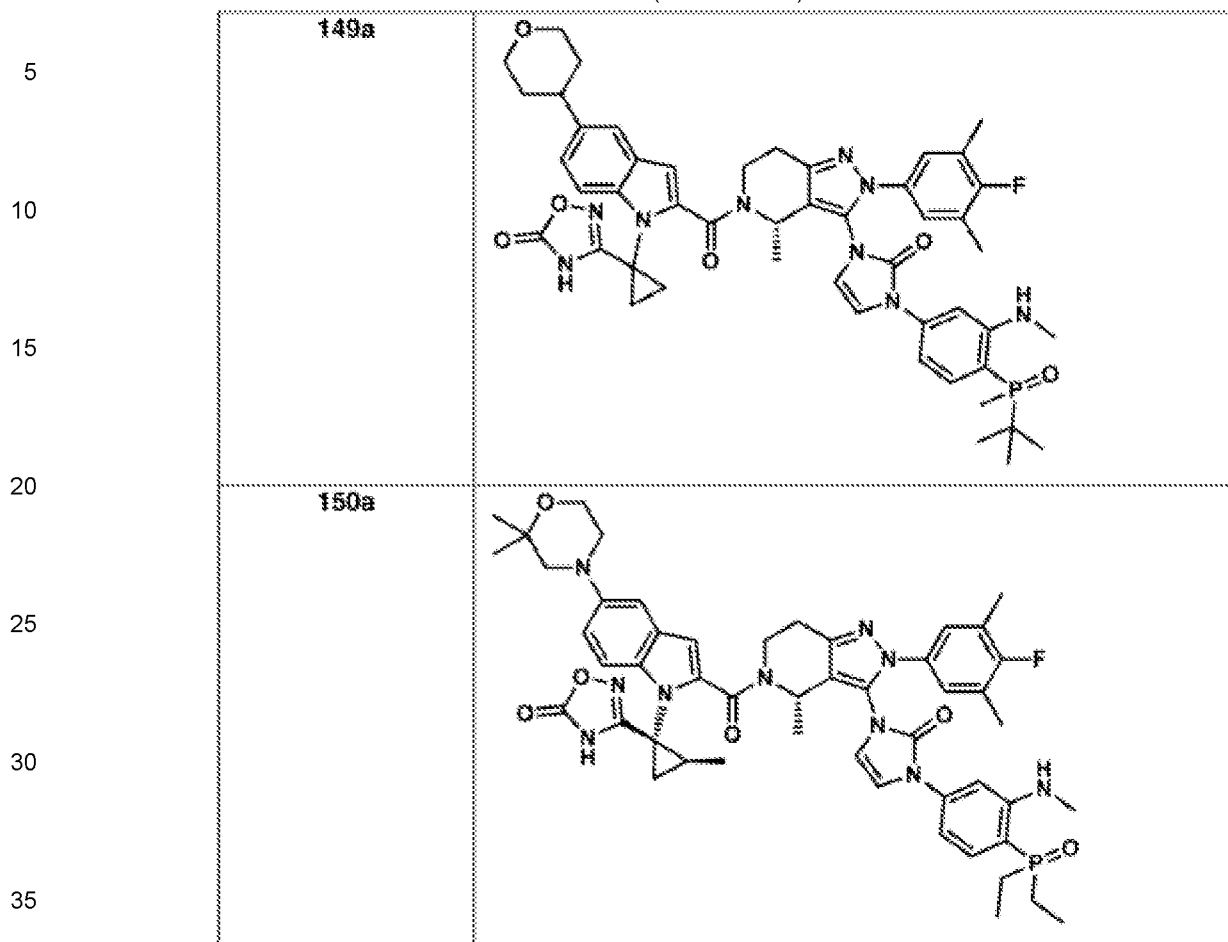
50

55

60

65

(continuación)



40 Los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de Fórmula (I) también incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula (I) y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula (I). Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) incluyen sales de ácido trifluoroacético.

45 Se apreciará además que los compuestos de Fórmula (I) o sus sales pueden aislarse en forma de solvatos, y en consecuencia que cualquier solvato de este tipo se incluye dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) y las sales de los mismos pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares.

50 *Composiciones Farmacéuticas y Administración*

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de Fórmula (I), incluidas las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en el arte farmacéutico, y pueden administrarse por una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y de la zona a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (*p. ej.*, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración oral puede incluir una forma de dosificación formulada para la administración una vez al día o dos veces al día (BID). La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, *p. ej.*, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis única en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

65

También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (portadores). Por ejemplo, una composición farmacéutica preparada utilizando un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. En algunas formas de realización, la composición es adecuada para la administración tópica. En la elaboración de las composiciones en este documento, el principio activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un portador de este tipo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, cachés, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. En algunas realizaciones, la composición está formulada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una formulación oral sólida. En algunas realizaciones, la composición se formula en forma de comprimido o cápsula.

Se proporcionan además composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con un portador farmacéutico según las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). En algunas realizaciones, la composición es una composición oral sólida.

Los portadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Se pueden encontrar descripciones de algunos de estos soportes farmacéuticamente aceptables en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded*, Volumes 1-3, editado por Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Volumes 1-2, editado por Avis et al; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Volumes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

En algunas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica puede administrarse en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas autoemulsionables de administración de fármacos (SEDDS) como succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas farmacéuticas de dosificación como Tweens, poloxámeros u otras matrices poliméricas de administración similares, proteínas séricas, como albúmina sérica humana, sustancias tampón como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como α -, β -, y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también se pueden utilizar para mejorar la entrega de los compuestos descritos en el presente documento. Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contengan una entidad química como la descrita en el presente documento en un intervalo del 0,005% al 100% con el resto constituido por un excipiente no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001%-100% de una entidad química proporcionada en el presente documento, en una realización 0,1-95%, en otra realización 75-85%, en otra realización 20-80%. Los métodos reales de preparación de tales formas farmacéuticas son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido. 2012).

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas aquí descritos o una composición farmacéutica de los mismos pueden administrarse a pacientes que los necesiten por cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables son, entre otras, bucal, cutánea, endocervical, endosinusal, endotraqueal, enteral, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágico, intragástrico, intragingival, intraileal, intralinfático, intramedular, intrameningeal, intramuscular, intraovárico, intraperitoneal, intraprostático, intrapulmonar, intrasinal, intraspinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterino, intravascular, intravenoso, nasal (por ej.g., intranasal), nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosa, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal. En algunas realizaciones, una vía de administración preferida es la parenteral (por ejemplo, intratumoral).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) como se describe en el presente documento o composiciones farmacéuticas del mismo pueden

- 5 formularse para administración parenteral, por ejemplo, formulados para inyección por vía intraarterial, intraesternal, intracraneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Por ejemplo, dichas composiciones pueden prepararse como inyectables, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones; también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para preparar soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también pueden emulsionarse. La preparación de tales formulaciones será conocida por los expertos en la materia a la luz de la presente divulgación. En algunas realizaciones, los dispositivos se utilizan para la administración parenteral. Por ejemplo, dichos dispositivos pueden incluir inyectores de aguja, inyectores de microagujas, inyectores sin aguja y técnicas de infusión.
- 10 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En algunas realizaciones, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que pueda inyectarse fácilmente. En algunas realizaciones, la forma debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos.
- 15 En algunas realizaciones, el portador también puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. En algunas realizaciones, la fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión, y mediante el uso de tensioactivos. En algunas realizaciones, la prevención de la acción de los microorganismos puede llevarse a cabo mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En algunas realizaciones, se incluyen agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico. En algunas realizaciones, la absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.
- 20 En algunas realizaciones, las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** , y **(IE)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. En algunas realizaciones, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados a un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En algunas realizaciones, los polvos estériles se utilizan para la preparación de soluciones inyectables estériles. En algunas realizaciones, los métodos de preparación son técnicas de secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo, más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada estérilmente.
- 25 En algunas realizaciones, los excipientes farmacológicamente aceptables utilizables en una composición rectal como gel, crema, enema o supositorio rectal, incluyen, sin limitación, uno o más de los glicéridos de manteca de cacao, polímeros sintéticos como polivinilpirrolidona, PEG (como las pomadas de PEG), glicerina, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, vaselina, lanolina anhidra, aceite de hígado de tiburón, sacarinato de sodio, mentol, aceite de almendras dulces, sorbitol, benzoato sódico, anoxid SBN, aceite esencial de vainilla, aerosol, parabenos en fenoxietanol, metil p-oxibenzoato sódico, propil p-oxibenzoato sódico, dietilamina, carbómeros, carbopol, metiloxibenzoato, éter cetosteárico de macrogol, caprilocaprato de cocoil, alcohol isopropílico, propilenglicol, parafina líquida, goma xantana, carboximetabisulfito, edetato sódico, benzoato sódico, metabisulfito potásico, extracto de semilla de pomelo, metilsulfonilmetano (MSM), ácido láctico, glicina, vitaminas, como las vitaminas A y E, y acetato potásico.
- 30 En algunas realizaciones, los supositorios pueden prepararse mezclando un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)**, y **(IE)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) o composiciones farmacéuticas como las descritas en el presente documento con excipientes o portadores no irritantes adecuados, como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto y liberan el compuesto activo. En algunas realizaciones, las composiciones para administración rectal se presentan en forma de enema.
- 35 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** , y **(IE)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo se formula para la administración local en el tracto digestivo o GI mediante administración oral (por ejemplo, formas de dosificación sólidas o líquidas).
- 40 En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)**, y **(IE)**, o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo) se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o extensores como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona sacarosa y acacia, c) humectantes como el glicerol, d) agentes desintegradores como el agar-agar, el carbonato cálcico, el almidón de patata o de tapioca, el ácido algínico, ciertos silicatos y el carbonato sódico, e) agentes retardadores de la disolución como la parafina, f) aceleradores de la absorción como los compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, el alcohol cetílico y el monoestearato de glicerol, h) absorbentes como el caolín y la arcilla bentonita, e i) lubricantes como el talco, el estearato de calcio, el estearato de magnesio, los polietilenglicoles sólidos, el laurilsulfato de sodio y sus mezclas. Por ejemplo, en el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores. En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras utilizando excipientes como la lactosa o el azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas adoptarán la forma de una unidad de dosificación, como una píldora o un comprimido, por lo que la composición puede contener, junto con un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) como se proporciona en el presente documento, un diluyente como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico, o similares; un lubricante como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante como almidón, goma acacia, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En algunas realizaciones, otra forma de dosificación sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG's, poloxamer 124 o triglicéridos) se encapsula en una cápsula (cápsula a base de gelatina o celulosa). En algunas realizaciones, también se contemplan formas de dosificación unitarias en las que uno o más compuestos y composiciones farmacéuticas según lo dispuesto en el presente documento o agentes activos adicionales están separados físicamente; por ejemplo, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. En algunas realizaciones, también se contemplan formas de dosificación oral con recubrimiento entérico o de liberación retardada.

En algunas realizaciones, otros compuestos fisiológicamente aceptables pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes o conservantes que son particularmente útiles para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Por ejemplo, varios conservantes son bien conocidos e incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico.

En algunas realizaciones, los excipientes son estériles y generalmente libres de materia indeseable. Por ejemplo, estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. En algunas realizaciones, para diversos excipientes de formas de dosificación oral, como comprimidos y cápsulas, no se requiere esterilidad. Por ejemplo, la norma United States Pharmacopeia/National Formulary (USP/NF) puede ser suficiente.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo se formula para administración ocular. En algunas realizaciones, las composiciones oculares pueden incluir, sin limitación, uno o más de cualquiera de los siguientes: viscógenos (por ejemplo, carboximetilcelulosa, glicerina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol); estabilizadores (por ejemplo, Pluronic (copolímeros tribloque), Ciclodextrinas); Conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, ETDA, SofZia (ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de zinc; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (complejo de oxiclоро estabilizado; Allergan, Inc.)).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo se formula para la administración tópica a la piel o mucosa (por ejemplo, por vía dérmica o transdérmica). En algunas realizaciones, las composiciones tópicas pueden incluir pomadas y cremas. En algunas realizaciones, las pomadas son preparados semisólidos que suelen estar basados en vaselina u otros derivados del petróleo. En algunas realizaciones, las cremas que contienen el agente activo seleccionado suelen ser emulsiones viscosas líquidas o semisólidas, a menudo aceite en agua o agua en aceite. Por ejemplo, las bases en crema son típicamente lavables con agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. Por ejemplo, la fase oleosa, también llamada a veces fase "interna", suele estar compuesta por vaselina y un alcohol graso como el alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa suele superar en volumen a la oleosa, aunque no necesariamente, y suele contener un humectante. En algunas realizaciones, el emulsionante de una formulación en crema es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero. En algunas realizaciones, al igual que con otros portadores o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: lípidos, vesículas multilamelares reticuladas entre capas, nanopartículas o micropartículas biodegradables basadas en poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico) [PLGA] o poli anhídrido, y bicapas lipídicas soportadas por partículas nanoporosas.

- 5 En algunas realizaciones, la dosis para un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), se determina basándose en múltiples factores incluyendo, pero sin limitarse a, tipo, edad, peso, sexo, condición médica del paciente, gravedad de la condición médica del paciente, vía de administración, y actividad del compuesto o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, un experto en medicina puede determinar la dosis adecuada para una situación concreta. En algunas realizaciones, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día o mediante una administración continua.
- 10 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), se administra a una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg. Por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg, o de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la dosis es una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 15 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) como se describe en el presente documento se administra a una dosis de aproximadamente 0,0002 mg/Kg a aproximadamente 100 mg/Kg (por ejemplo, desde aproximadamente 0,0002 mg/Kg hasta aproximadamente 50 mg/Kg; desde aproximadamente 0,0002 mg/Kg hasta aproximadamente 25 mg/Kg; desde aproximadamente 0,0002 mg/Kg hasta aproximadamente 10 mg/Kg; desde aproximadamente 0,0002 mg/Kg hasta aproximadamente 5 mg/Kg; desde aproximadamente 0,0002 mg/Kg hasta aproximadamente 1 mg/Kg; desde aproximadamente 0,0002 mg/Kg hasta aproximadamente 0,5 mg/Kg; desde aproximadamente 0,0002 mg/Kg hasta aproximadamente 0.1 mg/Kg; de 0,001 mg/Kg a 50 mg/Kg; de 0,001 mg/Kg a 25 mg/Kg; de 0,001 mg/Kg a 10 mg/Kg; de 0,001 mg/Kg a 5 mg/Kg; de 0,001 mg/Kg a 1 mg/Kg; de 0,001 mg/Kg a 0,5 mg/Kg; de 0,001 mg/Kg a 0,1 mg/Kg; de 0,01 mg/Kg a 50 mg/Kg; de 0,01 mg/Kg a 25 mg/Kg; de 0,01 mg/Kg a 10 mg/Kg; de 0,01 mg/Kg a 5 mg/Kg; de 0,01 mg/Kg a 1 mg/Kg; de 0,01 mg/Kg a 0,5 mg/Kg; de 0,01 mg/Kg a 0,1 mg/Kg; de 0,1 mg/Kg a 50 mg/Kg; de 0,1 mg/Kg a 25 mg/Kg; de 0,1 mg/Kg a 10 mg/Kg; de 0,1 mg/Kg a 5 mg/Kg; de 0,1 mg/Kg a 1 mg/Kg; de 0,1 mg/Kg a 0,5 mg/Kg). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) como se describe en el presente documento se administra como una dosis de aproximadamente 100 mg/Kg.
- 20 En algunas realizaciones, las dosis anteriores de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), pueden administrarse diariamente (por ejemplo, como dosis única o como dos o más dosis divididas) o no diariamente (por ejemplo, cada dos días, cada dos días, cada tres días, una vez por semana, dos veces por semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes).
- 25 En algunas realizaciones, el periodo de administración de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) como se describe en el presente documento es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En algunas realizaciones, el periodo durante el cual se interrumpe la administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra a un paciente durante un periodo de tiempo seguido de un periodo de tiempo separado en el que se interrumpe la administración del compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) durante un primer periodo y un segundo periodo siguiente al primer periodo, interrumpiéndose la administración durante el segundo periodo, seguido de un tercer periodo en el que se inicia la administración del compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) y, a continuación, un cuarto periodo tras el tercero en el que se interrumpe la administración. Por ejemplo, el periodo de administración de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo,
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)**, y **(IE)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) seguido de un periodo en el que se interrumpe la administración se repite durante un periodo de tiempo determinado o indeterminado. En algunas realizaciones, el periodo de administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En algunas realizaciones, el periodo durante el cual se interrumpe la administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** y **(IE)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), se administra oralmente al paciente una o más veces al día (por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o una dosis única diaria).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** y **(IE)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), se administra por vía parenteral al paciente una o más veces al día (por ejemplo, de 1 a 4 veces una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o una dosis única diaria).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)**, y **(IE)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), se administra por vía parenteral al paciente semanalmente.

Métodos de tratamiento

En algunas realizaciones, la presente divulgación presenta métodos para tratar a un paciente (por ejemplo, un humano) que tiene una enfermedad, trastorno o afección en la que la modulación del GLP-1R (por ejemplo, GLP-1R reprimido o deteriorado y/o elevado o no deseado) es beneficiosa para el tratamiento de la patología subyacente y/o los síntomas y/o la progresión de la enfermedad, trastorno o afección. En algunas realizaciones, los métodos aquí descritos pueden incluir o incluir además el tratamiento de una o más afecciones asociadas, comórbidas o secuelas de una o más de las afecciones aquí descritas.

Se proporcionan compuestos de Fórmula **(I)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada a GLP-1, comprendiendo el método la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)**, y **(IE)**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), o una composición farmacéutica según se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección incluye, pero no se limita a, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 2 de aparición temprana, diabetes mellitus tipo 1 idiopática (Tipo 1b), diabetes atípica de aparición juvenil (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), obesidad (incluida la obesidad hipotalámica y la obesidad monogénica), aumento de peso por el uso de otros agentes, hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de Wolfram, gota, ansia excesiva de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, enfermedad renal, disfunción adipocitaria, apnea del sueño, depósito adiposo visceral, trastornos alimentarios, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebrovascular isquémico, ataques isquémicos transitorios, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, lesión cerebral traumática, enfermedad vascular periférica, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, reestenosis vascular, trombosis, hipertensión, hipertensión pulmonar, reestenosis tras angioplastia, claudicación intermitente, hiperglucemia, lipemia postprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia hepática a la insulina, trastorno por consumo de alcohol, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, dejar de fumar, síndrome premenstrual, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, artritis, osteoporosis, tratamiento de la adicción, dependencia de la cocaína, trastorno bipolar/trastorno depresivo mayor, Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, úlceras en los pies, psoriasis, polidipsia primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino corto, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, esquizofrenia y síndrome de ovario poliquístico (NAFLD).

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección incluye, pero no se limita a, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 2 de aparición temprana, obesidad, hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de Wolfram, aumento de peso por el uso de otros agentes, gota, ansia excesiva de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes gestacional,

enfermedad renal (p. ej., trastorno renal agudo, disfunción tubular, cambios proinflamatorios en los túbulos proximales), disfunción adipocitaria, apnea del sueño, depósito adiposo visceral, trastornos alimentarios, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebrovascular isquémico, accidentes isquémicos transitorios, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hiperglucemia, lipemia postprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia hepática a la insulina, trastorno por consumo de alcohol, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, dejar de fumar, síndrome premenstrual, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, trastorno bipolar/trastorno depresivo mayor, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, úlceras en los pies, psoriasis, polidipsia primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), síndrome del intestino corto, enfermedad de Parkinson, poliquistosis ovárica, enfermedad de Parkinson, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección incluye, entre otros, diabetes mellitus de tipo 2, diabetes mellitus de tipo 2 de aparición temprana, obesidad, hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de Wolfram, aumento de peso por el uso de otros agentes, gota, ansia excesiva de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes gestacional, disfunción adipocitaria, deposición adiposa visceral, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, hiperglucemia, lipemia postprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia hepática a la insulina, insuficiencia renal crónica, síndrome X, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, ulceraciones del pie, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos y las composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente descritos en el presente documento inducen una o más de las siguientes acciones: una reducción de los niveles de glucosa en sangre (por ejemplo, reducir los niveles de glucosa en sangre), una reducción de los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) en sangre, una promoción de la síntesis de insulina, una estimulación de la secreción de insulina, un aumento de la masa de células β , una modulación de la secreción de ácido gástrico, una modulación del vaciado gástrico, una disminución del índice de masa corporal (BMI), y/o una disminución de la producción de glucagón (p. ej., nivel). En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente descritos en el presente documento pueden reducir los niveles de glucosa en sangre, reducir los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) en sangre, promover la síntesis de insulina, estimular la secreción de insulina, aumentar la masa de células β , modular la secreción de ácido gástrico, modular el vaciado gástrico, disminuir el índice de masa corporal (BMI), disminuir la producción de glucagón (por ejemplo, el nivel), o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente descritos en el presente documento estabilizan los niveles séricos de glucosa e insulina (por ejemplo, las concentraciones séricas de glucosa e insulina). También se proporcionan aquí compuestos de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en métodos de modulación de los niveles de glucosa o insulina en un paciente que necesite dicha modulación, comprendiendo el método la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), o una composición farmacéutica como se divulga en el presente documento.

En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en un método para reducir el riesgo (por ejemplo, en aproximadamente al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, o al menos un 80%) de acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), o una composición farmacéutica según se describe en el presente documento. En algunas de estas realizaciones, el paciente es un adulto al que se le ha diagnosticado diabetes de tipo 2 (T2D). En ciertas realizaciones, el paciente es un adulto al que se le ha diagnosticado una enfermedad cardíaca. En ciertas realizaciones, el paciente es un adulto al que se le ha diagnosticado diabetes de tipo 2 (T2D) y una enfermedad cardíaca. En ciertas realizaciones, el paciente es un adulto que padece diabetes de tipo 2 (T2D). En ciertas realizaciones, el paciente es un adulto que padece una cardiopatía. En ciertas realizaciones, el paciente padece diabetes de tipo 2 (T2D) y una cardiopatía.

Indicaciones

Obesidad

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es la obesidad y las afecciones, enfermedades o trastornos asociados o relacionados con la obesidad. Entre los ejemplos no limitantes de obesidad y afecciones relacionadas con la obesidad se incluyen la obesidad sintomática, la obesidad simple, la obesidad infantil, la obesidad mórbida y la obesidad abdominal (obesidad central caracterizada por adiposidad abdominal). Entre los ejemplos no limitantes de obesidad sintomática se incluyen la obesidad endocrina (p. ej., síndrome de Cushing, hipotiroidismo, insulinoma, diabetes obesa

de tipo II, pseudohipoparatiroidismo, hipogonadismo), obesidad hipotalámica, obesidad hereditaria (p. ej., Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl) y obesidad inducida por fármacos (por ejemplo, obesidad inducida por esteroides, fenotiazinas, insulina, sulfonilureas o β -bloqueantes).

5 En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno está asociado a la obesidad. Ejemplos de tales afecciones, enfermedades o trastornos incluyen, sin limitación, trastornos de la tolerancia a la glucosa, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 2, diabetes del obeso), anomalía del metabolismo lipídico, hiperlipidemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca, hiperuricemia, gota, hígado graso (incluida la esteatohepatitis no alcohólica (NASH)), cardiopatía coronaria (por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho), infarto cerebral (por ejemplo, trombosis cerebral, accidente isquémico cerebral transitorio), enfermedad ósea o articular (por ejemplo, artrosis de rodilla, artrosis de cadera, espondilitis deformante, lumbalgia), síndrome de apnea del sueño, síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwickian), trastorno menstrual (por ejemplo, ciclo menstrual anormal, anomalía del flujo y del ciclo menstrual, amenorrea, síntoma catamenial anormal), síndrome de obesidad visceral, incontinencia urinaria y síndrome metabólico. En algunas realizaciones, el compuesto químico y las composiciones farmacéuticas aquí descritas pueden utilizarse para tratar a pacientes que presentan síntomas tanto de obesidad como de deficiencia de insulina.

Diabetes

20 En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es la diabetes. Entre los ejemplos no limitantes de diabetes se incluyen la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2 (p. ej., diabetes mellitus de tipo tratada con dieta, diabetes mellitus de tipo tratada con sulfonilurea, diabetes mellitus de tipo en fase muy avanzada, diabetes mellitus de tipo tratada con insulina a largo plazo), la diabetes mellitus (p. ej., diabetes mellitus no insulín dependiente, diabetes mellitus insulín dependiente), la diabetes gestacional, la diabetes obesa, la diabetes autoinmune y la diabetes de tipo limítrofe. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es diabetes mellitus de tipo 2 (por ejemplo, diabetes de tipo 2 tratada con dieta, diabetes de tipo 2 tratada con sulfonilurea, diabetes de tipo 2 en fase muy avanzada, diabetes de tipo 2 tratada con insulina a largo plazo).

30 Se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en un método de tratamiento de una diabetes mellitus en un paciente, comprendiendo el método (a) determinar que el paciente tiene diabetes mellitus de tipo 2, y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica como se divulga en el presente documento.

35 Se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en un método para tratar la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente, comprendiendo el método administrar a un paciente identificado o diagnosticado de diabetes mellitus tipo 2 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), o una composición farmacéutica como se divulga en el presente documento.

45 También se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en un método de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), y (IE), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo), o una composición farmacéutica como se divulga en el presente documento.

50 En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente con una afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2) descritos en el presente documento reducen los niveles de glucosa plasmática en ayunas. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente con una afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2) descritos en el presente documento reducen los niveles de glucosa plasmática en ayunas. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente con una afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2) descritos en el presente documento reducen los niveles de glucagón. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente con una afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2) descritos aquí aumentan los niveles de insulina. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente con una afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2) descritos en el presente documento reducen el BMI.

- 5 En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 95% indica el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas de alrededor del 15% a alrededor del 80% indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas de alrededor del 25% a alrededor del 60% indica el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas a aproximadamente o por debajo de 126 mg/dL, aproximadamente o por debajo de 110 mg/dL, o aproximadamente o por debajo de 90 mg/dL indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
- 10 En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 95% indica el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas de alrededor del 15% a alrededor del 80% indica el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas de alrededor del 25% a alrededor del 60% indica el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de glucosa plasmática sin ayuno a aproximadamente o por debajo de 200 mg/dL, aproximadamente o por debajo de 150 mg/dL, o aproximadamente o por debajo de 130 mg/dL indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
- 15 En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de HbA1c de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 95% indica el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de HbA1c de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 80% indica el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de HbA1c de aproximadamente 25% a aproximadamente 60% indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas realizaciones, la reducción de los niveles de HbA1c a aproximadamente o por debajo del 6,5%, aproximadamente o por debajo del 6,0%, o aproximadamente o por debajo del 5,0% indica el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.
- 20 En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de glucagón de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de glucagón de aproximadamente 15% a aproximadamente 80% indica el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles de glucagón de aproximadamente 25% a aproximadamente 60% indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas realizaciones, un aumento de los niveles de insulina de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas realizaciones, un aumento de los niveles de insulina de aproximadamente 15% a aproximadamente 80% indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas realizaciones, un aumento de los niveles de insulina de aproximadamente 25% a aproximadamente 60% indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
- 25 En algunas realizaciones, una reducción del BMI de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 95% indica el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción del BMI de aproximadamente 15% a aproximadamente 80% indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción del BMI de alrededor del 25% a alrededor del 60% indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción del BMI de alrededor del 10%, alrededor del 15%, alrededor del 20%, alrededor del 25%, alrededor del 30%, alrededor del 35%, alrededor del 40%, alrededor del 45%, alrededor del 50%, alrededor del 55%, alrededor del 60%, alrededor del 65%, alrededor del 70%, alrededor del 75%, alrededor del 80%, alrededor del 85%, alrededor del 90%, o alrededor del 95% indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas realizaciones, una reducción del BMI a aproximadamente o por debajo de 40, aproximadamente o por debajo de 30, o aproximadamente o por debajo de 20 indica el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.
- 30 En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno está asociado a la diabetes (por ejemplo, una complicación de la diabetes). Ejemplos no limitantes de trastornos asociados a la diabetes incluyen obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, síndrome metabólico, neuropatía, nefropatía (por ejemplo, nefropatía diabética), retinopatía, cardiomiopatía diabética, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, enfermedad infecciosa (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones de los tejidos blandos dérmicos, infección de las extremidades inferiores), gangrena diabética, xerostomía, hipacusia, trastorno cerebrovascular, caquexia diabética, retraso en la cicatrización de heridas, dislipidemia diabética trastorno de la circulación sanguínea periférica, factores de riesgo cardiovascular. (por ejemplo, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, hipertensión y factores de riesgo relacionados con niveles no controlados de colesterol y/o lípidos, y/o inflamación), NASH, fractura ósea y disfunción cognitiva.
- 35 Otros ejemplos no limitantes de trastornos relacionados con la diabetes son la prediabetes, la hiperlipidemia (p. ej., hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterol LDL alto, colesterol HDL bajo, hiperlipemia posprandial), el síndrome metabólico (p. ej., trastorno metabólico en el que la activación del GLP-1R es beneficiosa, síndrome metabólico X), la hipertensión, la intolerancia a la glucosa (ATG), la resistencia a la insulina y la sarcopenia.
- 40 En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es diabetes y obesidad (diabesidad). En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos son útiles para mejorar la eficacia terapéutica de la metformina.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

Trastornos de tejidos metabólicamente importantes

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno de un tejido metabólicamente importante. Ejemplos no limitativos de tejidos metabólicamente importantes son el hígado, la grasa, el páncreas, el riñón y el intestino.

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es una enfermedad del hígado graso. Las enfermedades del hígado graso incluyen, entre otras, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la esteatohepatitis, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad del hígado graso resultante de la hepatitis, la enfermedad del hígado graso resultante de la obesidad, la enfermedad del hígado graso resultante de la diabetes, hígado graso por resistencia a la insulina, hígado graso por hipertrigliceridemia, abetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, enfermedades por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Weber-Christian, enfermedad de Wolman, hígado graso agudo del embarazo y lipodistrofia.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) representa un espectro de enfermedades que se producen en ausencia de abuso de alcohol y se caracterizan típicamente por la presencia de esteatosis (grasa en el hígado). Se cree que la NAFLD está relacionada con diversas afecciones, como el síndrome metabólico (que incluye obesidad, diabetes e hipertrigliceridemia) y la resistencia a la insulina. Puede provocar enfermedades hepáticas en adultos y niños y, en última instancia, puede conducir a la cirrosis (Skelly et al., *J Hepatol* 2001; 35: 195-9; Chitturi et al., *Hepatology* 2002; 35(2):373-9). La gravedad de la NAFLD oscila entre la esteatosis aislada predominantemente macrovesicular relativamente benigna (es decir, hígado graso no alcohólico o NAFL) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (Angulo et al., *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl:S186-90).

Otros ejemplos no limitantes de trastornos en tejidos metabólicamente importantes incluyen trastornos articulares (por ejemplo, osteoartritis, osteoartritis secundaria), esteatosis (por ejemplo, en el hígado); fibrosis (por ejemplo, en el hígado); cirrosis (por ejemplo, en el hígado); cálculos biliares; trastornos de la vesícula biliar; reflujo gastroesofágico; apnea del sueño; hepatitis; hígado graso; trastorno óseo caracterizado por alteración del metabolismo óseo, como osteoporosis, incluida la osteoporosis posmenopáusica, escasa resistencia ósea, osteopenia, enfermedad de Paget, osteolítica metastásica disease, osteolytic metastasis in cancer patients, osteodistrophy in liver disease and the altered bone metabolism caused by renal failure or haemodialysis, bone fracture, bone surgery, aging, pregnancy, protection against bone fractures, and malnutrition polycystic ovary syndrome; renal disease (e.g., insuficiencia renal crónica, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, enfermedad renal terminal); distrofia muscular, angina de pecho, diarrea aguda o crónica, disfunción testicular, disfunción respiratoria, fragilidad, disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil) y síndrome geriátrico. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas aquí descritos pueden utilizarse para tratar traumatismos quirúrgicos mejorando la recuperación tras la cirugía y/o previniendo la reacción catabólica causada por el traumatismo quirúrgico.

Enfermedades cardiovasculares y vasculares

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es una enfermedad cardiovascular. Ejemplos no limitantes de enfermedad cardiovascular incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad coronaria, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, hipertensión, insuficiencia cardíaca, trastorno cerebrovascular (p. ej., infarto cerebral), disfunción vascular, infarto de miocardio, tensión arterial elevada (por ejemplo, 130/85 mm Hg o superior) y estado protrombótico (ejemplificado por un nivel elevado de fibrinógeno o de inhibidor del activador del plasminógeno en la sangre).

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno está relacionado con una enfermedad vascular. Ejemplos no limitantes de enfermedades vasculares incluyen enfermedad vascular periférica, complicaciones macrovasculares (por ejemplo, ictus), disfunción vascular, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal, enfermedad de la arteria carótida, trastorno cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral), embolia pulmonar, insuficiencia venosa crónica, isquemia crítica de las extremidades, retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Enfermedades neurológicas

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno neurológico (por ejemplo, un trastorno neurodegenerativo) o un trastorno psiquiátrico. Entre los ejemplos no limitantes de trastornos neurológicos se incluyen la hipertensión intracraneal idiopática (IIH), la resistencia cerebral a la insulina, el deterioro cognitivo leve (MCI), la enfermedad de Alzheimer (AD), la enfermedad de Parkinson (PD), la ansiedad, la demencia (p. ej., demencia senil), lesión cerebral traumática, tareas de Huntington, discinesia tardía, hiperkinesia, manía, Morbus Parkinson, síndrome de Steel-Richard, síndrome de Down's, miastenia gravis, traumatismo nervioso, traumatismo cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral I con amiloidosis, inflamación cerebral, ataxia de Friedrich, trastorno confusional agudo, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), glaucoma y enfermedades degenerativas del sistema nervioso central mediadas por apoptosis (e.g., la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, la encefalopatía esponjiforme bovina (enfermedad de las vacas locas) y el síndrome de emaciación crónica). Véase, por ejemplo, Publicación nº 20060275288A1.

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es hipertensión intracraneal idiopática. La hipertensión intracraneal idiopática se caracteriza por un aumento de la presión intracraneal y papiloedema. Véase, por ejemplo, Virdee

et al. *Ophthalmol Ther.* 2020; 9(4):767-781. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y métodos aquí descritos reducen la secreción de líquido cefalorraquídeo en un paciente con hipertensión intracraneal idiopática. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y métodos aquí descritos reducen la presión intracraneal en un paciente con hipertensión intracraneal idiopática. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y métodos aquí descritos reducen uno o más síntomas en un paciente con hipertensión intracraneal idiopática. Los síntomas de la hipertensión intracraneal idiopática pueden incluir fuertes dolores de cabeza y trastornos visuales. En algunas realizaciones, el paciente con hipertensión intracraneal idiopática es una mujer. En algunas realizaciones, el paciente con hipertensión intracraneal idiopática tiene entre 20 y 30 años. En algunas realizaciones, el paciente con hipertensión intracraneal idiopática es obeso.

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es el síndrome de Wolfram. El síndrome de Wolfram está causado por mutaciones bialélicas del gen de la glicoproteína transmembrana Wolframin ER (Wfs1). See, e.g., Seppa et al. *Sci Rep* 9, 15742 (2019). El síndrome de Wolfram puede manifestarse primero como diabetes mellitus, seguida de atrofia del nervio óptico, sordera y síntomas de neurodegeneración. Los pacientes con síndrome de Wolfram pueden presentar síntomas de ataxia, apnea del sueño, disfagia, pérdida de audición y pérdida del sentido del gusto debido a la atrofia del tronco encefálico. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y métodos aquí descritos reducen la neuroinflamación en un paciente con síndrome de Wolfram. En algunas realizaciones, la neuroinflamación se reduce en la oliva inferior del paciente. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y métodos aquí descritos reducen la muerte de las células ganglionares de la retina en un paciente con síndrome de Wolfram. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y métodos aquí descritos reducen la degeneración axonal en un paciente con síndrome de Wolfram. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas y métodos aquí descritos reducen uno o más síntomas (por ejemplo, cualquiera de los síntomas aquí descritos) en un paciente con síndrome de Wolfram.

Ejemplos no limitativos de trastornos psiquiátricos son la drogodependencia/adicción (narcóticos y anfetaminas y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Los compuestos y composiciones farmacéuticas aquí descritos pueden ser útiles para mejorar la respuesta conductual a las drogas adictivas, disminuir la drogodependencia, prevenir la recaída en el abuso de drogas y aliviar la ansiedad causada por la ausencia de una determinada sustancia adictiva. Véase, por ejemplo, Publicación n.º 20120021979A1.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas aquí descritos son útiles para mejorar el aprendizaje y la memoria mediante la mejora de la plasticidad neuronal y la facilitación de la diferenciación celular, y también para preservar las neuronas dopaminérgicas y la función motora en Morbus Parkinson.

Relacionados con la insulina

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es una alteración de la glucosa en ayunas (IFG), una alteración de la glucemia en ayunas (IFG), hiperglucemia, resistencia a la insulina (alteración de la homeostasis de la glucosa), hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos o glicerol, estado hipoglucémico, síndrome de resistencia a la insulina, parestesia causada por hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, alteración de la cicatrización de heridas, resistencia a la leptina, intolerancia a la glucosa, aumento de la glucosa en ayunas, dislipidemia (p. ej.g., hiperlipidemia, dislipidemia aterogénica caracterizada por triglicéridos elevados y colesterol HDL bajo), glucagonoma, hiperuricacidemia, hipoglucemia (por ejemplo, hipoglucemia nocturna) y coma concomitante asociado a la insulina.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas aquí descritos pueden reducir o ralentizar la progresión de la diabetes de tipo limítrofe, la glucemia alterada en ayunas o la glucemia alterada en ayunas.

Trastornos autoinmunitarios

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno autoinmune. Ejemplos no limitantes de trastornos autoinmunes incluyen la esclerosis múltiple, la encefalomiélitis autoinmune experimental, el trastorno autoinmune se asocia con el rechazo inmune, la enfermedad de injerto contra huésped, uveítis, neuropatías ópticas, neuritis óptica, mielitis transversa, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, y la enfermedad de Graves. Véase, por ejemplo, Publicación n.º 20120148586A1.

Trastornos relacionados con el estómago y el intestino

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno relacionado con el estómago o el intestino. Ejemplos no limitativos de estos trastornos son las úlceras de cualquier etiología (p. ej. pépticas, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras inducidas por fármacos, úlceras relacionadas con infecciones u otros patógenos), trastornos digestivos, malabsorción, síndrome del intestino corto, síndrome de cul-de-sac, enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), esprúe celíaco, esprúe hipogammaglobulinémico, quimioterapia, cáncer de pulmón, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.s y colitis ulcerosa), esprúe celíaco, esprúe hipogammaglobulinémico, mucositis y diarrea inducidas por quimioterapia y/o radioterapia, inflamación gastrointestinal, síndrome del intestino corto, colitis ulcerosa, lesión de la mucosa gástrica (por ej.g., lesión de la mucosa gástrica causada por la aspirina), lesión de la mucosa

del intestino delgado y caquexia (por ejemplo, caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia asociada a enfermedades hematológicas, caquexia asociada a enfermedades endocrinas, caquexia asociada a enfermedades infecciosas y caquexia causada por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

5 *Peso corporal*

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas aquí descritos pueden utilizarse para reducir el peso corporal (por ejemplo, el exceso de peso corporal), prevenir el aumento de peso corporal, inducir la pérdida de peso, disminuir la grasa corporal o reducir la ingesta de alimentos en un paciente (por ejemplo, un paciente que lo necesite). En algunas realizaciones, el aumento de peso de un paciente puede atribuirse a una ingesta excesiva de alimentos o a dietas desequilibradas, o puede ser un aumento de peso derivado de un fármaco concomitante (p. ej., sensibilizadores a la insulina con acción agonista PPAR γ , como troglitazona, rosiglitazona, englitazona, ciglitazona, pioglitazona y similares). En algunas realizaciones, el aumento de peso puede ser un aumento de peso antes de alcanzar la obesidad, o puede ser un aumento de peso en un paciente obeso. En algunas realizaciones, el aumento de peso también puede ser un aumento de peso inducido por la medicación o un aumento de peso posterior al abandono del hábito de fumar. En algunas realizaciones, el aumento de peso es inducido por el uso de esteroides o antipsicóticos.

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno alimentario, como hiperfagia, atracones, bulimia, alimentación compulsiva u obesidad síndrome, como los síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl.

20 *Enfermedades inflamatorias*

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno inflamatorio. Entre los ejemplos no limitantes de trastornos inflamatorios se incluyen la artritis reumatoide crónica, la espondilitis deformante, la artritis deformante, el lumbago, la gota, la inflamación postoperatoria o postraumática, la distensión abdominal, la neuralgia, la laringofaringitis, la cistitis, neumonía, pancreatitis, enteritis, enfermedad inflamatoria intestinal (incluida la enfermedad inflamatoria del intestino grueso), inflamación de tejidos metabólicamente importantes, como el hígado, la grasa, el páncreas, el riñón y el intestino, y un estado proinflamatorio (por ej., niveles elevados de citoquinas proinflamatorias o marcadores de inflamación en sangre, como la proteína C reactiva).

30 *Cáncer*

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es cáncer. Ejemplos adecuados de cáncer incluyen cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama ductal invasivo, cáncer de mama ductal no invasivo, cáncer de mama inflamatorio), cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata hormono-dependiente, cáncer de próstata hormono-independiente), cáncer de páncreas (por ejemplo, cáncer ductal de páncreas), cáncer gástrico (p. ej., adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucoso, carcinoma adenoescamoso), cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, mesotelioma maligno), cáncer de colon (p. ej., tumor del estroma gastrointestinal), cáncer de recto (p. ej., tumor del estroma gastrointestinal), cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, tumor del estroma gastrointestinal), cáncer del intestino delgado (por ejemplo, linfoma no Hodgkin, tumor del estroma gastrointestinal), cáncer de esófago, cáncer de duodeno, cáncer de lengua, cáncer de faringe (por ejemplo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de orofaringe, cáncer de hipofaringe), cáncer de glándulas salivales, tumor cerebral (por ejemplo, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico), neurilemmoma, cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer primario de hígado, cáncer de vías biliares extrahepáticas), cáncer renal (por ejemplo, cáncer de células renales, cáncer de células transicionales de pelvis renal y uréter), cáncer de vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer epitelial de ovario, tumor extragonadal de células germinales, tumor ovárico de células germinales, tumor ovárico de bajo potencial maligno), cáncer de vejiga, cáncer de uretra, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma intraocular (ocular), carcinoma de células de Merkel), hemangioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer medular de tiroides), cáncer de paratiroides, cáncer de cavidad nasal, cáncer de senos paranasales, tumor óseo (por ejemplo, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma uterino, sarcoma de tejidos blandos), angiofibroma, sarcoma de retina, cáncer de pene, tumor testicular, tumor sólido pediátrico (por ejemplo, tumor de Wilms, tumor renal infantil), sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi causado por el AIDS, tumor del seno maxilar, histiocitoma fibroso, leiomioma, rhabdomioma y leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda).

55 *Trastornos hipotalámico-hipofisarios*

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno está relacionado con el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. Por ejemplo, la afección, enfermedad o trastorno está relacionado con el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. En otro ejemplo, la afección, enfermedad o trastorno está relacionado con el eje hipotálamo-hipófisis-testículo. Las enfermedades del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal incluyen, entre otras, el hipogonadismo, el síndrome de ovario poliquístico, el hipotiroidismo, el hipopituitarismo, la disfunción sexual y la enfermedad de Cushing.

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno asociado a la diabetes está relacionado con el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal.

Enfermedades pulmonares

5 En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno está relacionado con una enfermedad pulmonar. Las enfermedades pulmonares incluyen, entre otras, el asma, la fibrosis pulmonar idiopática, la hipertensión pulmonar, el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (por ejemplo, enfisema, bronquitis crónica y asma refractaria (no reversible)).

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno asociado a la diabetes es una enfermedad pulmonar.

10 *Terapia Combinada*

En algunas realizaciones, esta divulgación contempla tanto regímenes de monoterapia como regímenes de terapia combinada.

15 En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden incluir además la administración de una o más terapias adicionales (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o uno o más regímenes terapéuticos) en combinación con la administración de los compuestos descritos en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen la administración de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con uno o más de un tratamiento dietético (p. ej., seguimiento dietético, tratamiento dietético para la diabetes), un tratamiento con ejercicio (p. ej., actividad física), seguimiento de la glucemia, estimulación eléctrica gástrica (p. ej., TANTALUS®) y modificaciones de la dieta.

25 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos según se describe en el presente documento pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

30 Los agentes terapéuticos adicionales representativos incluyen, entre otros, agentes contra la obesidad, agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, diuréticos, quimioterapéuticos, inmunoterapéuticos, antiinflamatorios, agentes antitrombóticos, antioxidantes, agentes terapéuticos para la osteoporosis, vitaminas, fármacos antidemencia, fármacos para la disfunción eréctil, fármacos terapéuticos para la frecuencia urinaria o la incontinencia urinaria, agentes terapéuticos para la NAFLD, agentes terapéuticos para la NASH y agentes terapéuticos para la disuria.

35 En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, como agentes antiobesidad. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen los inhibidores de la captación de monoaminas (p. ej., tramadol, fentermina, sibutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonistas del receptor 2C de la serotonina (p. ej., lorcaserina), antagonistas del receptor 6 de la serotonina, modulador del receptor H3 de la histamina, modulador del GABA (p. ej., topiramato), incluidos agonistas del receptor GABA (por ejemplo, gabapentina, pregabalina), antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, velneperit), péptido YY o un análogo del mismo, antagonistas del receptor cannabinoide (por ejemplo, rimonabant, taranabant), antagonistas de la grelina, antagonistas del receptor de la grelina, inhibidores de la enzima de acilación de la grelina, antagonistas del receptor opioide (por ejemplo, GSK-1521498, naltrexona), antagonistas del receptor de la orexina, agonistas del receptor de la melanocortina 4, inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, AZD-4017, BVT-3498, INCB-13739), inhibidores de la lipasa pancreática (p. ej., orlistat, cetilistat), agonistas β 3 (p. ej., N-5984), inhibidores de la diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de la acetilCoA carboxilasa (ACC) (p. ej., compuestos descritos en WO 2020/234726, WO 2020/044266 y Pat. de EE. UU. N° 8.859.577), inhibidores de la enzima estearoil-CoA desaturada, inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (por ejemplo, R-256918), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) (por ejemplo, JNJ-28431754, dapagliflozina, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ASP1941, remogliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, etabonato de sergliflozina, etabonato de remogliflozina o ertugliflozina), inhibidores de SGLT-1, agonistas de MCR-4, inhibidores de la recaptación de monoaminas, análogos de la hormona melanocitoestimulante, agonistas de la 5HT2c, antagonistas de la galanina, agentes anorexígenos (como un agonista de la bombesina), agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosterona o análogos de ésta, inhibidores de la proteína humana relacionada con el agutí (AGRP), agonistas de la neuromedina U, inhibidores de la NFK (p. ej., la NFK), inhibidores de la NFK (p. ej., la NFK), inhibidores de la NFK (p. ej., la NFK).g., HE-3286), agonistas PPAR (por ejemplo, GFT-505, DRF-11605, gemfibrozilo, fenofibrato, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, CLX-0940, GW-1536, GW-1 929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-21 9994), inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa (p. ej., vanadato sódico, trodusquemín), agonistas de GPR119 (p. ej., PSN-821, MBX-2982, APD597, compuestos descritos en WO 2010/140092, WO 2010/128425, WO 2010/128414, WO 2010/106457), activadores de la glucoquinasa (por ejemplo, piragliatina, AZD-1656, AZD6370, TTP-355, TTP-399, TTP547, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o compuestos GKM-001 descritos en WO 2010/103437, WO 2010/103438, WO 2010/013161, WO 2007/122482, WO 2006/112549, WO 2007/028135, WO 2008/047821, WO 2008/050821, WO 2008/136428 y WO 2008/156757), leptina, derivados de leptina (p. ej.g., metreleptina), fármacos que mejoran la resistencia a la leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), agonistas de la colecistoquinina, preparados de amilina (p. ej., pramlintida, AC-2307), agonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, PYY3-36, derivados de PYY3-36, obinéptido, TM-

30339, TM-30335), preparados de oxintomodulina (OXM), supresores del apetito (por ejemplo, efedrina), preparados de FGF21 (por ejemplo, preparados animales de FGF21 extraídos del páncreas de bovinos o cerdos; preparados humanos de FGF21 sintetizados genéticamente mediante *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados de FGF21), agentes anorexígenos (por ejemplo, P-57), péptido proislet humano (HIP), agonista del receptor 4 de la melanocortina (por ejemplo, setmelanotida), antagonista del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina, agentes serotoninérgicos (p. ej., sibutramina, lorcaserina), agonista del receptor X farnesoide (FXR) (p. ej., ácido obetichólico, tropifexor, cilofexor, LY2562175, Met409, TERN-101, EDP305, compuestos descritos en WO 2020/234726 y WO 2020/044266), fentermina, zonisamida, inhibidor de la recaptación de norepinefrina/dopamina (p. ej., bupropion), análogo de GDF-15, inhibidor de la metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2) (por ejemplo, beloranib o ZGN-1061), dietilpropión, fendimetrazina, benzfetamina, modulador del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), biotina, un modulador del receptor MAS, agonista del receptor del glucagón, agonistas de CCKa (por ejemplo, compuestos descritos en WO 2005/116034 y Publicación n° 2005/0287100), y activador de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK).

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, como agentes antidiabéticos. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen la insulina y los preparados de insulina (p. ej., preparados de insulina animal extraídos del páncreas de bovinos o cerdos; preparados de insulina humana sintetizados genéticamente utilizando *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc; insulina de zinc protamina; fragmento o derivado de insulina (p. ej., INS-1), preparado de insulina oral, insulina humana sintética), sensibilizadores a la insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal de la misma), biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), análogos del glucagón (por ejemplo, cualquiera de los análogos del glucagón descritos, por ejemplo, en el documento WO 2010/011439), agentes que antagonizan las acciones del glucagón o reducen su secreción, agentes sulfonilureicos (por ejemplo, clorpropamida, tolazamida, glimepirida, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, acetohexamida, ciclopiramida, glibuzol, gliburida, glipizida), agentes de tiazolidinediona (por ejemplo, rosiglitazona, lobeglitazona, troglitazona, balaglitazona, rivoglitazona, lobeglitazona o pioglitazona), glitazares (por ejemplo, aleglitazar, chiglitazar, saroglitazar, muraglitazar, tesaglitazar), inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, JNJ-28431754, dapagliflozina, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ASP1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211, remogliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, etabonato de sergliflozina, etabonato de remogliflozina, ertugliflozina, compuestos descritos en el documento WO 2010/023594), agonistas de GPR40 (por ejemplo, un agonista FFAR1/FFA1, p. ej. fasiglifam), inhibidores de la α -glucosidasa (p. ej. adiposina, camiglibosa, pradimicina-Q, salbostatina, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitate), secretagogos de la insulina, como reguladores de la glucosa prandial (a veces denominados "secretagogos de acción corta"), p. ej. meglitinidas (por ejemplo, repaglinida y nateglinida), inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, donepezilo, galantamina, rivastigmina, tacrina), antagonistas del receptor NMDA, agonistas duales del receptor GLP-1/GIP (p. ej., LBT-2000, ZPD1-70), agonistas del GLP-1R (p. ej., exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida, abiglutida, taspoglutina, lixisenatida, semaglutida, AVE-0010, S4P y Boc5), e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) (p. ej., vildagliptina, dutogliptina, gemigliptina, alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, linagliptina, berberina, adogliptina, anagliptina (SK-0403), teneligliptina, omarigliptina, B11356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, trelagliptina).

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, para tratar NAFL y NASH. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen agonistas FXR (p. ej., ácido obetichólico), PF-05221304, agonistas PPAR α/δ (p. ej., elafibranor), un conjugado sintético de ácido graso y bilis (p. ej., aramchol), un anticuerpo monoclonal contra el homólogo 2 de la lisil oxidasa (LOXL2) (p. ej., simtuzumab), un inhibidor de la caspasa (por ejemplo, emricasan), un inhibidor de la MAPK5 (por ejemplo, GS-4997), un inhibidor de la galectina 3 (por ejemplo, GR-MD-02), un factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) (por ejemplo, BMS-986036), un análogo de la niacina (por ejemplo, ARJ 3037MO), un antagonista del receptor de leucotrieno D4 (LTD4) (por ejemplo, tipelukast), un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) (por ejemplo, NDI 010976 y compuestos descritos en WO 2009/144554, WO 2003/072197, WO 2009/144555 y WO 2008/065508), un inhibidor de la cetohexocinasa (KHK) (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 2020/234726), un inhibidor de la cinasa 1 reguladora de señales de apoptosis (ASK1), un inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT), un antagonista dual del receptor de quimiocinas 2 (CCR2) y CCR5 (por ejemplo, cenicriviroc), un inhibidor de la diacilgliceril aciltransferasa 2 (DGAT2) (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 2020/234726 y en Publicación n° 20180051012), un antagonista del receptor CB1, un anticuerpo anti-CB1R, glicirricina, extracto de schisandra, ácido ascórbico, glutatión, silimarina, ácido lipoico y d-alfa-tocoferol, ácido ascórbico, glutatión, complejo vitamínico B, glitazonas/tiazolidinedionas (p. ej., troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, balaglitazona, rivoglitazona, lobeglitazona), metformina, cisteamina, sulfonilureas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, meglitinidas, vitamina E, tetrahidrolipstatina, proteína de cardo mariano, antivirales y antioxidantes.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, para tratar las complicaciones diabéticas. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen los inhibidores de la aldosa reductasa (p. ej., tolrestat, epalrestat, zopolrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat, lidorestat), factor neurotrófico y agentes potenciadores del mismo (p. ej., NGF, NT-3, BDNF, agentes promotores de la producción/secreción neurotrófica descritos en el documento WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxil)propil]oxazol), compuestos descritos en el documento WO 2004/039365), inhibidores de la PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de la AGE (por ejemplo, ALT946, bromuro de N-fenaciltiazolilo (ALT766), EXO-226, piridorina, piridoxamina), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (por ejemplo, duloxetine), inhibidores de los canales de sodio (por ejemplo, lacosamida), captadores activos de oxígeno (p. ej., ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (p. ej., tiapurida, mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (p. ej., BIM23190) e inhibidores de la quinasa reguladora de la señal de

apoptosis-1 (ASK-1).

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, para tratar la hiperlipidemia. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen los inhibidores de la HMG-COA reductasa (p. ej., pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina o una sal de los mismos (p. ej., sal sódica, sal cálcica)), inhibidores de la escualeno sintasa (p. ej., compuestos descritos en el documento WO97/10224, por ejemplo, ácido N-[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4, 1-benzoxazepin-3-ilo]acetil]piperidin-4-acético), compuestos fibratos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), resina de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol, niaspan), fitosteroles (por ejemplo, soysterol, gamma orizanol (γ -oryzanol)), inhibidores de la absorción del colesterol (p. ej., zechia), inhibidores de la CETP (p. ej., dalcetrapib, anacetrapib) y preparados de ácidos grasos ω -3 (p. ej., ésteres etílicos de ácidos grasos ω -3 90).

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, como agentes antihipertensivos. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, zofenopril, fbsinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), los antagonistas de la angiotensina II (por ejemplo, candesartán cilexetilo, candesartán, losartán, losartán potásico, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán, olmesartán medoxomil, azilsartán, azilsartán medoxomil), antagonistas del calcio (por ejemplo, manidipino, nifedipino, amlodipino, efonidipino, nicardipino, cilnidipino) y β -bloqueantes (p. ej., metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol). Otros ejemplos no limitantes de agentes antihipertensivos incluyen: dirútics (p. ej., clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinofeno, clortalidona, torsemida, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), alfbloqueantes adrenérgicos, betabloqueantes adrenérgicos, bloqueantes de los canales de calcio (por ej.g., diltiazem, verapamilo, nifedipino y amlodipino), vasodilatadores (p. ej., hidralazina), inhibidores de la renina, antagonistas de los receptores AT-1 (p. ej., losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas de los receptores ET (p. ej., sitaxsentán, atrsentán, compuestos divulgados en Pat. de EE. UU. N.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonista dual ET/All (por ejemplo, compuestos divulgados en WO 2000/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP). Si bloqueador del canal ivabradinand, inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores duales NEP-ACE) (por ejemplo, memopatrilat y nitratos).

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, como diuréticos. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen los derivados de la xantina (p. ej., salicilato sódico de teobromina, salicilato cálcico de teobromina), preparados de tiazida (p. ej., etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutiazida, politiazida, metilclorotiazida), preparados antialdosterónicos (p. ej., espironolactona, triamtereno), inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida) y agentes clorobenzenosulfonamídicos (p. ej., clorobenzenosulfonamida), espironolactona, triamtereno), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida) y agentes clorobenzenosulfonamídicos (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida).

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, como agentes inmunoterapéuticos. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen compuestos microbianos o bacterianos (p. ej., derivado muramil dipéptido, picibanil), polisacáridos con actividad inmunomoduladora (p. ej., lentinan, sizofiran, krestin), citocinas obtenidas por ingeniería genética (por ejemplo, interferón, interleucina (IL) como IL-1, IL-2, IL-12) y factores estimulantes de colonias (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina).

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, como agentes antitrombóticos. Ejemplos no limitantes incluyen heparinas (por ejemplo, heparina sódica, heparina cálcica, enoxaparina sódica, dalteparina sódica) warfarina (por ejemplo, warfarina potásica); fármacos antitrombóticos (por ejemplo, aragatrobán, dabigatrán, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina y melagatrán), inhibidores de FXa (por ejemplo, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, YM150, compuestos descritos en WO02/06234, WO 2004/048363, WO 2005/030740, WO 2005/058823 y WO 2005/113504) agentes trombolíticos (por ejemplo, anistreplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), uroquinasa, tisokinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa, inhibidores del factor VIIa, inhibidores de PAI-1, inhibidores de alfa2-antiplasmina y complejo activador de plasminógeno estreptoquinasa anisoilada), e inhibidores de la agregación plaquetaria (p. ej., clorhidrato de ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, E5555, SHC530348, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico y clorhidrato de sarpgrelato).

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, para tratar la osteoporosis. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, alendronato sódico hidratado, incadronato disódico y risedronato disódico. Ejemplos adecuados de vitaminas son la vitamina B1 y la vitamina B12. Ejemplos adecuados de fármacos para la disfunción eréctil son la apomorfina y el citrato de sildenafil. Ejemplos adecuados de agentes terapéuticos para la frecuencia urinaria o la incontinencia urinaria son el clorhidrato de flavoxato, el clorhidrato de oxibutinina y el clorhidrato de propiverina. Entre los ejemplos adecuados de agentes terapéuticos para la disuria se incluyen los inhibidores de la acetilcolina esterasa (por ejemplo, la distigmina). Ejemplos adecuados de agentes antiinflamatorios son los antiinflamatorios no esteroideos, como la aspirina, el paracetamol o la indometacina.

Otros agentes terapéuticos adicionales ejemplares incluyen agentes que modulan el equilibrio hepático de la glucosa (p. ej., inhibidores de la fructosa 1,6-bisfosfatasa, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa, activadores de la glucoquinasa), agentes diseñados para tratar las complicaciones de la hiperglucemia prolongada, como los inhibidores de la aldosa reductasa (p. ej. epalrestat y ranirestat), agentes utilizados para tratar complicaciones relacionadas con microangiopatías, agentes antidislipémicos, como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas, p. ej. rosuvastatina, pravastatina, pitavastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, itavastatina, ZD-4522), inhibidores de la HMG-CoA sintasa, agentes reductores del colesterol, secuestradores de ácidos biliares (p. ej. colestiramina, questran, colestipol y colesevelam), inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, esteroides vegetales como los fitosteroides), inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), inhibidores del sistema de transporte ileal de ácidos biliares (inhibidores IBAT), inhibidores de la diacilgliceril aciltransferasa 1 (DGAT1) (por ejemplo, AZD7687, LCQ908, compuestos descritos en WO 2009/016462, WO 2010/086820), inhibidores de la monoacilglicerol O-aciltransferasa, inhibidores de la α -amilasa (p. ej., tendamistat, trestatina, AL-3688), inhibidores de la α -glucosidasa hidrolasa, activadores de la SIRT-1, inhibidores de la c-Jun N-terminal quinasa (INK), un agonista del receptor VPAC2, moduladores del receptor TGR5 (p. ej., compuestos descritos en), moduladores del receptor GPBAR1, moduladores de GPR120, activadores del receptor de ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A), inhibidores de la enzima carnitina palmitoil transferasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de TORC2, inhibidores de la sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de la serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, moduladores de GPR39, moduladores de GPR43, moduladores de GPR41, moduladores de GPR105, moduladores de Kv1.3, moduladores de la proteína de unión al retinol 4, moduladores del receptor de la somatostatina, moduladores de la PDHK2, moduladores de la PDHK4, inhibidores de la MAP4K4, moduladores de la familia de la IL1 (por ejemplo, moduladores de IL1 beta), inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP (p. ej., diriopapida, mitratapida e implitapida), inhibidores de lipooxigenasa, moduladores de PCSK9 (p. ej., alirocumab y evololapida), alirocumab y evolocumab), moduladores de RXR α , cisteamina, cistamina, un constructo de ARN antisentido para inhibir la proteína tirosina fosfatasa PTPRU, complejo de vitamina B, proteínas pentraxina, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1 B (PTP-1 B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal y compuestos descritos por Zhang et al. *Drug Discovery Today*. 2007, 12 (9-10): 373-381), ezitimbe, betaína, pentoxifilina, alfa delta-9 desaturasa, inhibidores de BCKDK, inhibidores de la alfa cetoácido deshidrogenasa cinasa de cadena ramificada (BCBK), inhibidores de PNPLA3, análogos de FGF1 9, inhibidores de SCD1, resinas de unión a ácidos biliares, ácido nicotínico (niacina) y análogos del mismo, antioxidantes (p. ej., probucol), ácidos grasos omega-3, agentes antihipertensivos, incluidos los antagonistas de los receptores adrenérgicos, como los betabloqueantes (p. ej. atenolol), los alfabloqueantes (p. ej. doxazosina) y los bloqueantes mixtos alfa/beta (p. ej. (p. ej., labetalol), agonistas de los receptores adrenérgicos, incluidos los agonistas alfa-2 (p. ej., clonidina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (p. ej., lisinopril), bloqueantes de los canales del calcio, como las dihidropiridinas (p. ej., nifedipino), bloqueantes de los canales del calcio, como las dihidropiridinas (p. ej., nifedipino).nifedipino), fenilalquilaminas (verapamilo) y benzotiazepinas (diltiazem), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (candesartán), antagonistas de los receptores de la aldosterona (eplerenona, espironol, etc.). eplerenona, espironolactona), fármacos adrenérgicos de acción central, como los agonistas alfa centrales (por ejemplo, clonidina), agentes diuréticos (por ejemplo, furosemida, torsemida, bemetanida, ácido etacrínico, diuréticos de tipo tiazídico (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, benzotiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, politiazida, triclormetiazida, indapamida), diuréticos de tipo fialimidina (p. ej., clortalidona, metolazona), diuréticos de tipo quinazolina (por ejemplo, quinetazona), diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, triamtereno y amilorida), agonistas de los receptores tiroideos (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 2020/117987), moduladores de la homeostasia, incluidos antitrombóticos (p. ej., activadores de la fibrinólisis), antagonistas de la trombina, inhibidores del factor VIIa, anticoagulantes (p. ej., antagonistas de la vitamina K como la warfarina), heparina y análogos de bajo peso molecular de la misma, inhibidores del factor Xa e inhibidores directos de la trombina (p. ej., argatroban), agentes antiplaquetarios (p. ej. inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, aspirina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antagonistas de los receptores de tromboxano-A2 (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de la tromboxano-A2-sintetasa, inhibidores de la PDE (por ejemplo, Pletal, dipiridamol), antagonistas de los receptores purinérgicos (por ejemplo, P2Y1 y P2Y12), inhibidores de los receptores del difosfato de adenosina (ADP) (p. ej. clopidogrel), inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej. cilostazol), inhibidores de la glucoproteína IIB/IIA (p. ej. tirofibán, epinefrina), inhibidores de la PDE (p. ej. cilostazol).(p. ej., tirofibán, eptifibatida y abcixima), inhibidores de la recaptación de adenosina (p. ej., dipiridamol), agentes noradrenérgicos (p. ej., fentermina), agentes serotoninérgicos (p. ej., sibutramina, lorcasterona). sibutramina, lorcaserina), inhibidores de la diacilglicerolaciltransferasa (DGAT), agentes modificadores del comportamiento alimentario, moduladores de la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDK), moduladores de los receptores de serotonina, agentes moduladores de la transmisión monoamínica, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (p. ej. fluoxetina), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRSN), inhibidores de la recaptación de noradrenalina-serotonina (IRSN) e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (por ejemplo, toloxatona y amiflaminas), compuestos descritos en los documentos WO 2007/013694, WO 2007/018314, WO 2008/093639 y WO 2008/099794, agonistas de GPR40 (por ejemplo, fasiglifam o un hidrato del mismo, compuestos descritos en los documentos WO 2004/041266, WO 2004/106276, WO 2005/063729, WO 2005/063725, WO 2005/087710, WO 2005/095338, WO 2007/013689 y WO 2008/001931), inhibidores de SGLT1, adiponectina o agonistas de la misma, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), agonistas de los receptores de somatostatina, inhibidores de ACC2, agentes que mejoran la caquexia, como inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej., indometacina), derivados de la progesterona (p. ej., acetato de megestrol), glucocorticoides (p. ej., dexametasona), metoclopramida, tetrahidrocannabinol, agentes que mejoran el metabolismo de las grasas (p. ej., ácido eicosapentaenoico, tetrahidrocannabinol), ácido eicosapentaenoico), hormonas de crecimiento, IGF-1, anticuerpos contra un factor inductor de caquexia TNF- α , LIF, IL-6 y oncostatina M, proteínas o péptidos modificadores del

metabolismo como la glucocinasa (GK), la proteína reguladora de la glucocinasa (GKRP), las proteínas desacoplantes 2 y 3 (UCP2 y UCP3), el receptor α activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR α), los agonistas MC4r, el agonista del receptor de insulina, los inhibidores de la PDE 5, los inhibidores de la glicación (por ej.g., ALT-711), fármacos promotores de la regeneración nerviosa (p. ej., Y-128, VX853, prosaptida), antidepresivos (p. ej., desipramina, amitriptilina, imipramina), fármacos antiepilépticos (p. ej., lamotrigina, trileptal, keppra, zonegran, pregabalina, harkoserida, carbamazepina), fármacos antiarrítmicos (p. ej., abridores de canales K^+ , mexiletina, propafenona, metoprolol, atenolol, carvediol, propranolol, sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida, ibutilida, diltiazem y verapamilo), ligandos de receptores de acetilcolina (p. ej., ABT-594), antagonistas de los receptores de endotelina (por ejemplo, ABT-627), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina), agonistas de los receptores α_2 (por ejemplo, clonidina), analgésicos locales (por ejemplo, capsaicina), ansiolíticos (por ejemplo, benzotiazepina), inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil), agonistas de los receptores dopaminérgicos (por ejemplo, apomorfina), anticuerpos citotóxicos (por ejemplo, anticuerpos específicos del receptor de células T y del receptor de IL-2), terapias depletoras de células B (p. ej., anticuerpo anti-CD20 (p. ej., rituxan), anticuerpo i-BLYS), fármacos que afectan a la migración de células T (p. ej., anticuerpo anti-integrina alfa 4/beta 1 (por ejemplo, tysabri), fármacos que actúan sobre las inmunofilinas (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, rapamicina), interferones (por ejemplo, IFN- β), inmunomoduladores (por ejemplo, glatiramer), proteínas de unión al TNF (por ejemplo, receptores circulantes), inmunosupresores (por ejemplo, micofenolato), metaglitazeno, AMG-131, balaglitazona, MBX-2044, rivoglitazona, aleglitazar, chiglitazar, saroglitazar, muraglitazar, tesaglitazar, lobeglitazona, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, exenatida, exendin-4, memantina, midazolam, ketoconazol, icosapentato de etilo, clonidina, azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, etopósido, piroxicam, agentes donadores de NO (e.g., organonitratos), y agentes promotores de NO (por ejemplo, inhibidores de la fosfodiesterasa).

En algunas realizaciones, el agente o régimen terapéutico adicional se administra al paciente antes de entrar en contacto con los compuestos y composiciones farmacéuticas o de administrarlos (por ejemplo, aproximadamente una hora antes, o aproximadamente 6 horas antes, o aproximadamente 12 horas antes, o aproximadamente 24 horas antes, o aproximadamente 48 horas antes, o aproximadamente 1 semana antes, o aproximadamente 1 mes antes).

En algunas realizaciones, el agente o régimen terapéutico adicional se administra al paciente aproximadamente al mismo tiempo que el contacto o la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas. A modo de ejemplo, el agente o régimen terapéutico adicional y los compuestos y composiciones farmacéuticas se suministran al paciente simultáneamente en la misma forma farmacéutica. Como otro ejemplo, el agente terapéutico adicional o régimen y los compuestos y composiciones farmacéuticas se proporcionan al paciente simultáneamente en formas de dosificación separadas.

En algunas realizaciones, los métodos aquí descritos incluyen además la etapa de identificar a un paciente (por ejemplo, un sujeto) que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, mediante un análisis de sangre, un índice de masa corporal u otro método convencional conocido en la técnica).

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen además la etapa de identificar a un paciente (p. ej., paciente) que tiene una enfermedad, trastorno o afección como se proporciona en el presente documento (p. ej., una enfermedad, trastorno o afección asociada a GLP-1).

En algunas realizaciones, los métodos aquí descritos incluyen además la etapa de identificar a un paciente (p. ej., paciente) que tiene diabetes mellitus de tipo 2. En algunas realizaciones, la determinación de si el paciente tiene diabetes mellitus tipo 2 incluye la realización de un ensayo para determinar el nivel de hemoglobina A1c (HbA1c), glucosa plasmática en ayunas, glucosa plasmática en ayunas, o cualquier combinación de las mismas. En algunas realizaciones, el nivel de HbA1c es de aproximadamente 6,5% a aproximadamente 24,0%. En algunas realizaciones, el nivel de HbA1c es superior o aproximadamente 6,5%. En algunas realizaciones, el nivel de HbA1c es superior o aproximadamente 8,0%. En algunas realizaciones, el nivel de HbA1c es superior o aproximadamente 10,0%. En algunas realizaciones, el nivel de HbA1c es superior o aproximadamente 12,0%. En algunas realizaciones, el nivel de HbA1c es superior o aproximadamente 14,0%. En algunas realizaciones, el nivel de HbA1c es superior o aproximadamente 16,0%. En algunas realizaciones, el nivel de HbA1c es superior o aproximadamente 18,0%. En algunas realizaciones, el nivel de HbA1c es superior o aproximadamente 20,0%. En algunas realizaciones, el nivel de HbA1c es superior o aproximadamente 22,0%. En algunas realizaciones, el nivel de HbA1c es superior o aproximadamente 24,0%.

En algunas realizaciones, el nivel de glucosa plasmática en ayunas es mayor o aproximadamente 120 mg/dL a mayor o aproximadamente 750 mg/dL. En algunas realizaciones, el nivel de glucosa plasmática en ayunas es mayor o aproximadamente 200 mg/dL a mayor o aproximadamente 500 mg/dL. En algunas realizaciones, el nivel de glucosa plasmática en ayunas es mayor o aproximadamente 300 mg/dL a mayor o aproximadamente 700 mg/dL.

En algunas realizaciones, el nivel de glucosa plasmática en ayunas es mayor o aproximadamente 190 mg/dL a mayor o aproximadamente 750 mg/dL. En algunas realizaciones, el nivel de glucosa plasmática en ayunas es mayor o aproximadamente 250 mg/dL a mayor o aproximadamente 450 mg/dL. En algunas realizaciones, el nivel de glucosa plasmática en ayunas es mayor o aproximadamente 400 mg/dL a mayor o aproximadamente 700 mg/dL.

En algunas realizaciones, la determinación de si el paciente tiene diabetes mellitus de tipo 2 incluye además la

determinación del BMI del paciente. En algunas realizaciones, el BMI del paciente es mayor o aproximadamente 22 kg/m² a mayor o aproximadamente 100 kg/m². En algunas realizaciones, el BMI del paciente es mayor o aproximadamente 30 kg/m² a mayor o aproximadamente 90 kg/m². En algunas realizaciones, el BMI del paciente es mayor o aproximadamente 40 kg/m² a mayor o aproximadamente 80 kg/m². En algunas realizaciones, el BMI del paciente es mayor o aproximadamente 50 kg/m² a mayor o aproximadamente 70 kg/m².

En algunas realizaciones, los factores adicionales (por ejemplo, factores de riesgo) utilizados para determinar si el paciente tiene diabetes mellitus de tipo 2 incluyen además la edad y el origen étnico del paciente. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 10 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 15 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 20 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 25 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 30 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 35 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 40 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 42 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 44 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 46 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 48 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 50 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 52 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 54 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 56 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 58 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 60 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 62 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 64 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 66 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 68 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 70 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 72 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 74 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 76 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 78 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 80 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 85 años. En algunas realizaciones, la edad del paciente es superior o aproximadamente 90 años. En algunas realizaciones, el origen étnico del paciente puede ser afroamericano, indio americano o nativo de Alaska, asiático americano, hispano o latino, o hawaiano nativo o isleño del Pacífico.

En algunas realizaciones, el paciente es un paciente pediátrico. El término "paciente pediátrico" se refiere a un paciente menor de 21 años en el momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" puede dividirse a su vez en varias subpoblaciones, que incluyen: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); lactantes (de un mes a dos años de edad); niños (de dos años a 12 años de edad); y adolescentes (de 12 a 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños)). Berhman R E, Kliegman R, Arvin A M, Nelson W E. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph A M, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21^a Ed.. New York: McGraw-Hill, 2002; and Avery M D, First LR. *Pediatric Medicine*, 2^a Ed.. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. En algunas realizaciones, un paciente pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde 29 días de edad hasta menos de dos años de edad, desde dos años de edad hasta menos de 12 años de edad, o desde 12 años de edad hasta 21 años de edad (hasta, pero no incluyendo, el vigésimo segundo cumpleaños). En algunas realizaciones, un paciente pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, de 29 días de edad a menos de 1 año de edad, de un mes de edad a menos de cuatro meses de edad, de tres meses de edad a menos de siete meses de edad, de seis meses de edad a menos de 1 año de edad, de 1 año de edad a menos de 2 años de edad, de 2 a menos de 3 años de edad, de 2 a menos de 7 años de edad, de 3 a menos de 5 años de edad, de 5 a menos de 10 años de edad, de 6 a menos de 13 años de edad, de 10 a menos de 15 años de edad, o de 15 a menos de 22 años de edad. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente adulto.

EJEMPLOS

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

Los **esquemas 1-3** delimitan métodos ejemplares para preparar compuestos de Fórmula (I) e intermedios útiles para la síntesis de compuestos de Fórmula (I).

Esquema 1

5

10

15

20

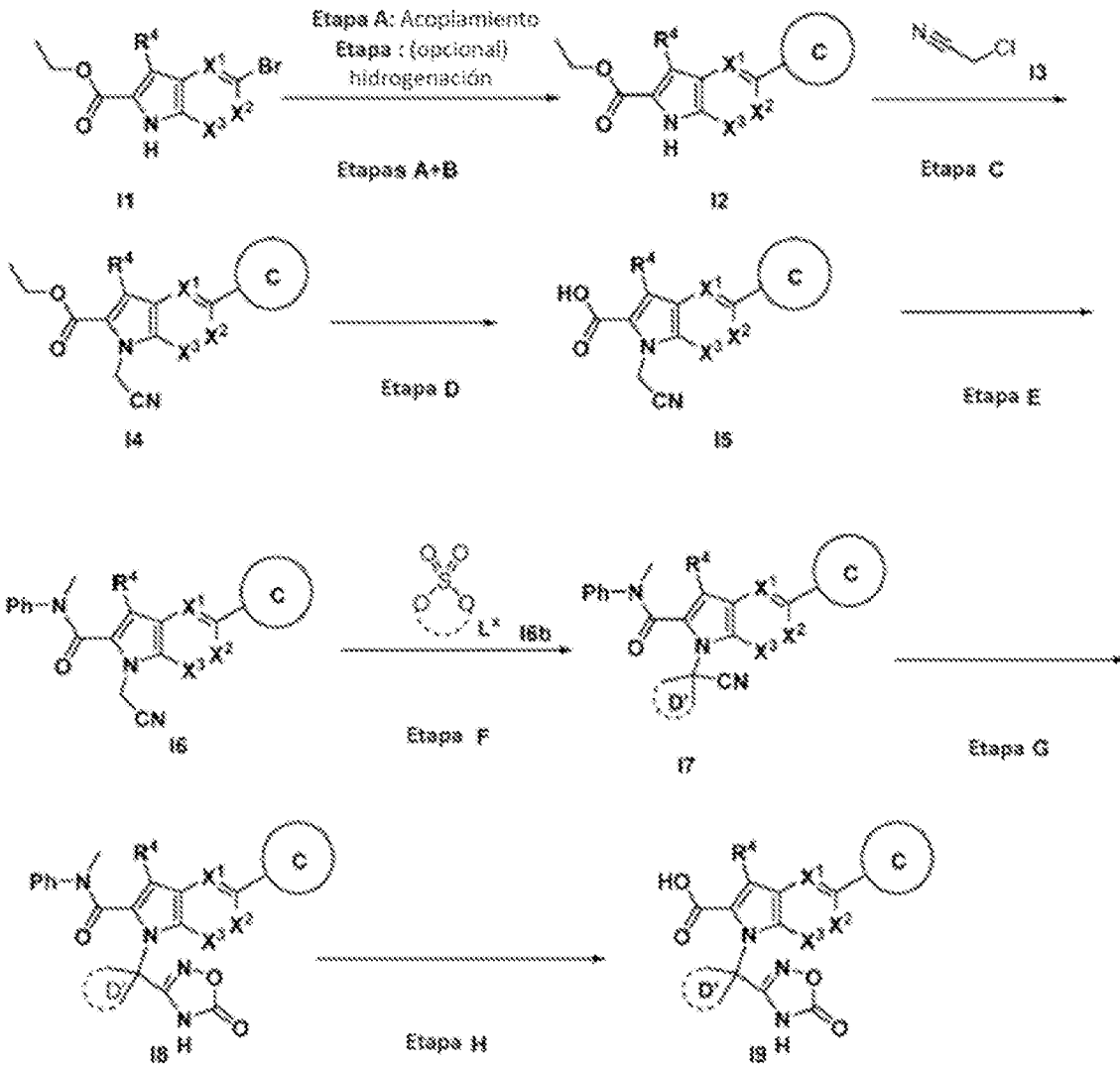
25

30

35

40

45



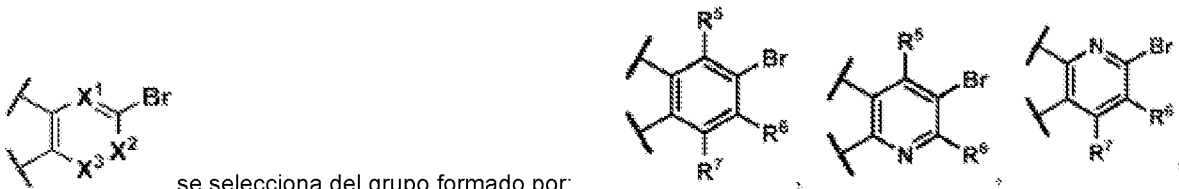
Con referencia al **esquema 1**, el éster **I1** (en el que R4^{es} como se define para la Fórmula I;

50

55

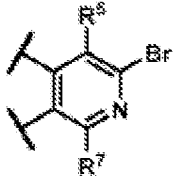
60

65



y

5



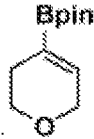
10

en la que R^5 , R^6 , y R^7 son los definidos para la Fórmula I) se somete a un acoplamiento cruzado catalizado por metales

reacción (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki usando $\text{Pd}(\text{dppf})\text{ClCH}_2\text{Cl}_2$ en presencia de carbonato de potasio) con un socio de acoplamiento apropiado, tal como un reactivo con Fórmula (Anillo C)-Y (donde Anillo C es como se define para Fórmula I; e Y es $\text{B}(\text{OH})_2$ o éster de boronato tal como BPin) para proporcionar el compuesto **12**. Opcionalmente, cuando el anillo C es un heterociclilo saturado, **11** puede acoplarse con un reactivo de fórmula (anillo C')-Y en el que el anillo C' es un heterociclilo parcialmente saturado, seguido de hidrogenación (por ejemplo, con paladio sobre carbono) para producir **12**. Como ejemplo no limitativo, cuando el anillo C es tetrahidropiran-4-

15

20



il, **11** puede acoplarse con (Anillo -C')-Y de fórmula:

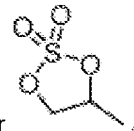
25

La reacción posterior de **12** con **13** (por ejemplo, en presencia de NaH en DMF) proporciona el compuesto **14**, tras lo cual la hidrólisis del grupo éster en condiciones estándar (por ejemplo, con LiOH en $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$) da lugar al compuesto **15**. El acoplamiento amida de **15** con NHMePh en condiciones estándar (p. ej., HATU y base de Hunig) proporciona **16**. La reacción de **16** con un reactivo **16b** (en el que la curva discontinua L^x representa un alquileo C_{2-5} opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^1 seleccionados independientemente) en condiciones básicas (por ejemplo, KHIMIDS, DMPU) proporciona entonces **17**, en el que el anillo D' es un cicloalquilo C_{3-6} que está opcionalmente con un alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente

30

35

sustituido con de 1-3 R^f seleccionados independientemente. Como ejemplo no limitativo, **16b** puede ser que el Anillo



40

45

D' en el producto correspondiente es



El tratamiento de **17** con una fuente de hidroxilamina (p. ej., $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en EtOH a reflujo) seguido de reacción con un equivalente de fosgeno (p. ej., CDI (p. ej., en presencia de DBU y DMSO a 80°C .) proporciona el compuesto **18**. La hidrólisis del grupo amida en **18** (por ejemplo, con KOH en $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ a, por ejemplo, 125°C .) proporciona el compuesto **19**.

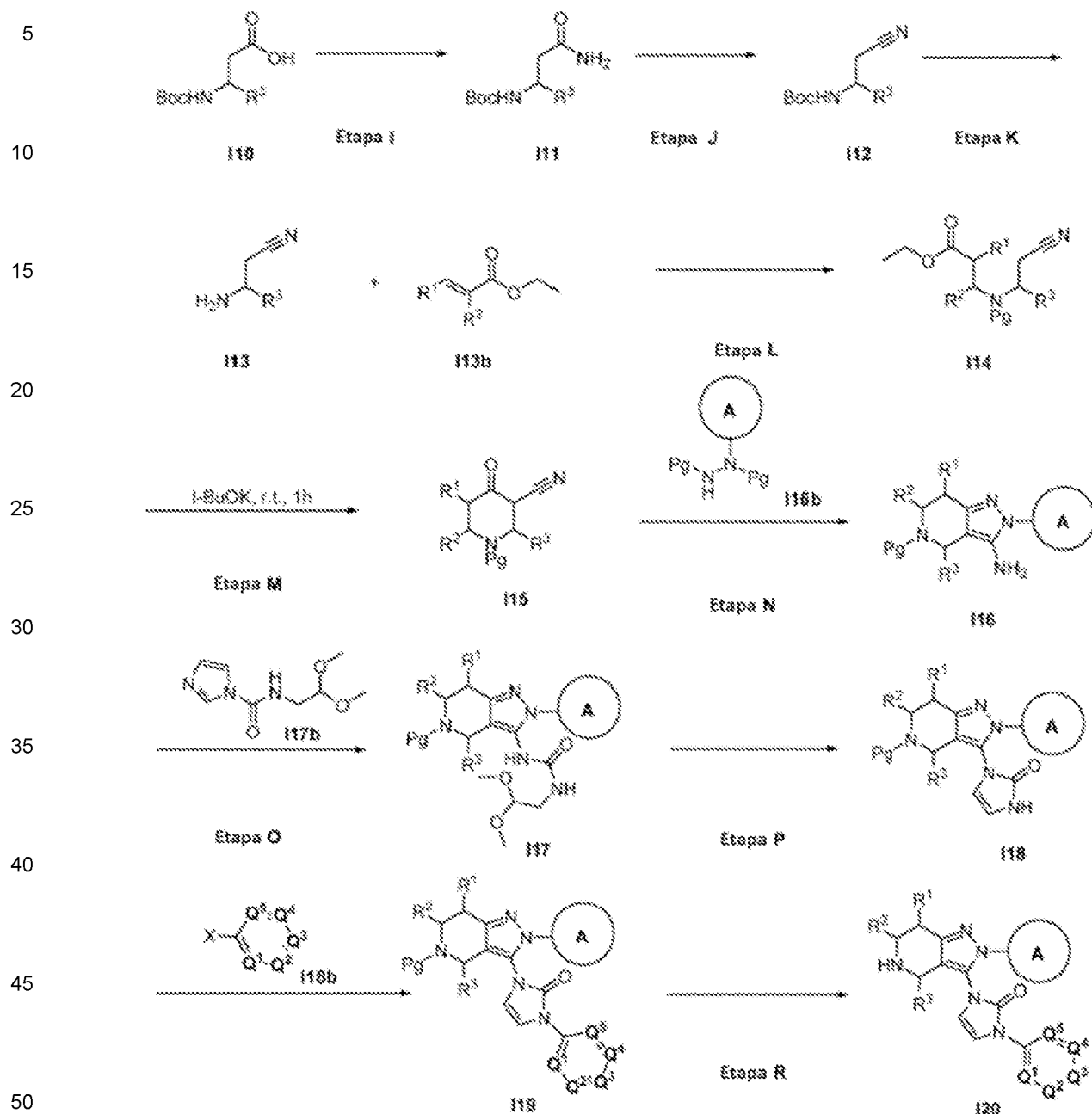
50

55

60

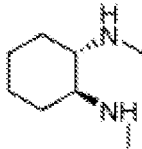
65

Esquema 2



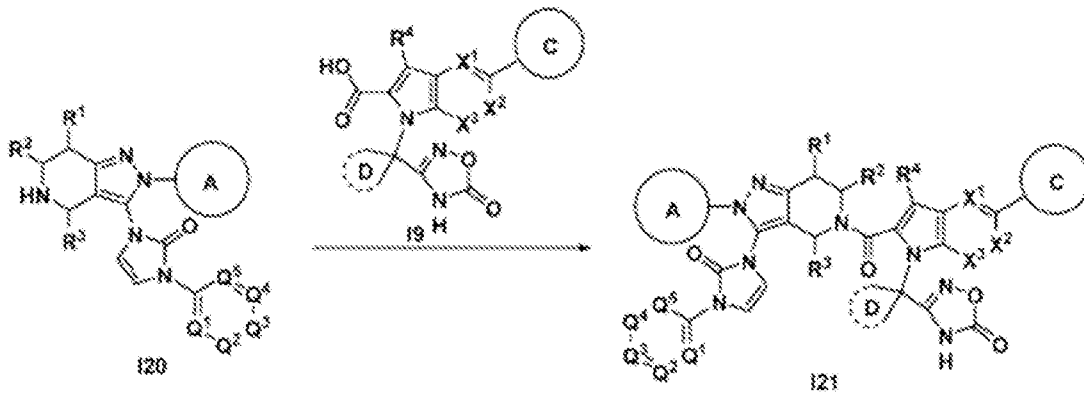
Con referencia al Esquema 2, el ácido carboxílico **110** en el que R^3 es como se define para la Fórmula I se somete a amidación con una fuente de amonio (p. ej., NH_4Cl) en condiciones estándar para la formación de enlaces amida (p. ej., con un agente activador de carboxilo tal como HATU, en presencia de una base tal como la base de Hunig) para proporcionar el compuesto **111**. En condiciones de deshidratación (p. ej., con TFAA y piridina a temperatura ambiente), **111** se convierte en el compuesto **112**, que se somete a condiciones ácidas (p. ej., $MeSO_3H$ en THF a, p. ej., $65^\circ C$) para producir el compuesto **113**. A continuación, el compuesto **113** se acopla con **113b** (en el que R^2 y R^3 son como se definen para la Fórmula I) en una adición de tipo Michael para proporcionar el compuesto **114** (p. ej., en presencia de NEt_3 en un disolvente prótico polar como EtOH a temperatura elevada como $70^\circ C$.), tras la protección del nitrógeno amino con el grupo protector apropiado (es decir, Pg). Como ejemplo no limitante, Pg puede ser un grupo protector carbamato tal como Boc. En condiciones básicas, **114** se somete a una condensación intramolecular de tipo Dieckmann (p. ej., con t-BuOK a temperatura ambiente) para proporcionar **115**. La condensación del compuesto de hidracina protegido **116b** (en el que el Anillo A es como se define para la Fórmula I; y cada Pg es un grupo protector de nitrógeno tal como un grupo protector de carbamato como Boc) con **115** proporciona entonces el compuesto **116** (por ejemplo, tras tratamiento con TFA en DCM a temperatura ambiente, seguido de tratamiento con Py-HCl en EtOH a reflujo). La reacción entre **116** e **117b** (p. ej., en

presencia de un disolvente aprótico polar como DMA) proporciona el compuesto **I17**, tras lo cual el tratamiento bajo ácido (p. ej., MeSO₃H, THF, 60° C.) seguido de la re-protección del grupo amino secundario (p. ej., con Boc₂O) proporciona el compuesto **I18**, en el que Pg es un grupo protector nitrogenado como un grupo protector carbamato como Boc. El compuesto **I18** se acopla entonces con el compuesto **I18b** en el que Q¹-Q⁵ son como se definen para la Fórmula I y X es un halo (p. ej., -Br o -I) o pseudohalo (p. ej., -OTf) (p. ej., en condiciones típicas de acoplamiento de Ullman conocidas en la técnica) para proporcionar el compuesto **I19**. Como ejemplo no limitativo, el acoplamiento puede llevarse a cabo en presencia de



CuI, K₂CO₃, y en NMP (por ejemplo, a 130° C.). La eliminación del grupo protector de nitrógeno (es decir, Pg) en **I19** (por ejemplo, en condiciones ácidas como HCl en dioxanos) proporciona entonces el compuesto **I20**.

Esquema 3



Haciendo referencia al Esquema 3, el acoplamiento de **I20** con **I9** en condiciones estándar de formación de enlace amida (p. ej., en presencia de un agente de activación de carboxilo como HATU (p. ej., en un disolvente aprótico polar como DMF)) proporciona el compuesto **I21**, que es un compuesto de Fórmula I.

Será evidente para un experto en la materia que en las secuencias sintéticas descritas anteriormente (véanse los esquemas 1-3), los grupos reactivos como NH₂, NH y OH pueden protegerse con grupos protectores apropiados, seguidos de pasos de desprotección en las etapas apropiadas de la síntesis. También está dentro del ámbito de una persona de habilidad ordinaria en el arte concebir variaciones de los métodos anteriores para sintetizar otros compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, intercambiando I6b con otros reactivos electrófilos, se pueden obtener compuestos con otros grupos L³-C(R^{8a}R^{8b})-L⁴-R⁹. Como otro ejemplo, sustituyendo I16 por otros reactivos apropiados, se pueden obtener compuestos con otras fracciones L².

Información general Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 400 (400 MHz). Los desplazamientos químicos ¹H se presentan en valores δ en ppm con el disolvente deuterado como patrón interno. Los datos se presentan como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s=singlet, d=doblete, t=tripleto, q=cuarteto, br=señal amplia, m=multiplote), constante de acoplamiento (Hz), integración. Los espectros LCMS se obtuvieron en una serie Agilent con ionización por electrospray, a menos que se indique lo contrario.

Abreviaturas:

5	Ac acetilo	m multiplete (espectral); metro(s); mili
	acac acetilacetato	M molar (moles por litro);
	AIBN 2,2'-azobisisobutironitrilo	M ⁺ ion molecular parental
10	ac acuoso	máx máximo
	Ar arilo	Me metilo
	atm atmósfera(s)	MEM (2-metoxietoxi)metilo
15	av promedio	Mes 2,4,6-trimetilfenil (mesitilo) [no metilsulfonilo (mesilo)]
	9-BBN 9-borabicyclo[3.3.1]nonil 9-BBN-H 9-borabicyclo[3.3.1]nonano	MHz megahercio
20	Bn, Bz bencilo	min minuto(s); mín mínimo
	bpy 2,2'-bipiridilo	mM milimolar (milimoles por litro)
25	BOC, Boc ter-butoxicarbonilo	MOM metoximetilo
	bp punto de ebullición,	mp punto de fusión
	br amplio (espectral)	Ms metilsulfonilo (mesilo)
30	Bu, n-Bu butilo normal (primario)	MS espectrometría de masas
	s-Bu sec-butilo	MTBE metil ter-butil éter
	t-Bu ter-butilo	MW, mol wt peso molecular
35	Bz benzilo (no bencilo)	m/z relación masa-carga (no m/e)
	°C grados Celsius	N normal (equivalentes por litro)
	calcd calculado	NBS N-bromosuccinimida
40	CAN nitrato de amonio cérico	NCS N-clorosuccinimida
	cat catalítico	NICS desplazamiento químico independiente

45

50

55

60

65

(continuación)

		del núcleo
5	CBZ, Cbz benciloxicarbonilo (se prefiere en lugar de la abreviatura Z)	nm nanómetro(s)
	CD dicroísmo circular	NMO N-metilmorfolin-N-óxido
10	c-Hex, c-C ₆ H ₁₁ ciclohexilo	NMP N-metilpirrolidona
	CI ionización química; interacción de configuración	NMR resonancia magnética nuclear
	CIF archivo de información cristalográfica	NOE efecto nuclear Overhauser
15	cm centímetro(s)	NOESY espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
	cod 1,5-ciclooctadieno	Nu nucleófilo
20	compd compuesto	obsd observado
	concd concentrado	PCC clorocromato de piridinio
	concn concentración	PDC dicromato de piridinio
25	COSY espectroscopía de correlación	PES espectroscopía de fotoelectrones
	cot 1,3,5,7-ciclooctatetraeno	Ph fenilo
	Cp ciclopentadienilo	piv pivaloilo
30	m-CPBA ácido meta-cloroperoxibenzoico	pm picómetro(s)
	δ desplazamiento químico en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano	PMB p-metoxibencilo
35	d día(s); doblete (espectral); deci	PPA poli(ácido fosfórico)
	d densidad	ppm parte(s) por millón
	DABCO 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano	PPTS para-toluensulfonato de piridinio
40	dansil 5-(dimetilamino)-1-naftalensulfonilo	Pr propilo
	DBN 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno	i-Pr isopropilo
	DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	PTC catálisis de transferencia de fase
45	DCC N,N'-diciclohexilcarbodiimida	py piridina
	DCE 1,2-dicloroetano	q cuarteto (espectral)
	DDQ 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	QSAR relación cuantitativa estructura-actividad
50	DEAD azodicarboxilato de dietilo	RCM metátesis de cierre de anillo
	DEPT mejora sin distorsión por transferencia de polarización	redox reducción-oxidación
55	DFT teoría del funcional de la densidad	rel relativo
	DIBALH hidruro de diisobutilaluminio	Rt factor de retención (en cromatografía)
	DMA dimetilacetamida	ROESY espectroscopía de efecto Overhauser de marco giratorio
60	DMAP 4-(N,N-dimetilamino)piridina	ROMP polimerización por metátesis con apertura de anillo
65		

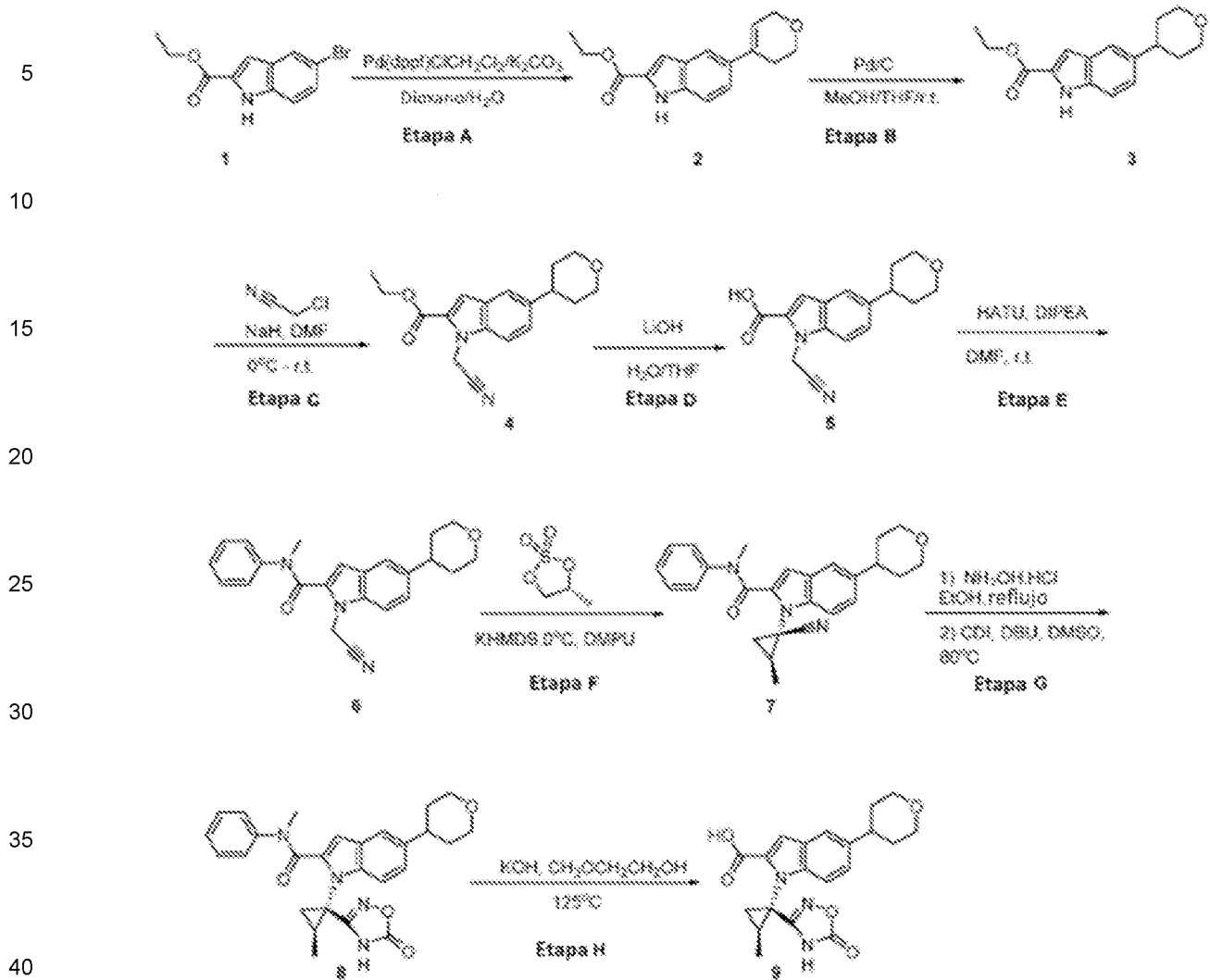
(continuación)

	DMSO dimetildioxirano	rt temperatura ambiente
5	DME 1,2-dimetoxietano	s singlete (espectral); segundo(s)
	DMF dimetilformamida	SAR relación estructura-actividad
10	DMPU 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)- pirimidinona	SET transferencia de un solo electrón
	DMSO dimetilsulfóxido	SN1 sustitución nucleófila unimolecular
	DMT 4,4'-dimetoxitriilo (4,4'-dimetoxiltrifenilmetilo)	SN2 sustitución nucleófila bimolecular
15	ADN ácido desoxirribonucleico	SN' sustitución nucleófila con reordenamiento alílico
20	DPS ter-butildifenilsililo	SOMO orbital molecular ocupado por un solo electrón
	dr relación diastereomérica	I triplete (espectral)
25	ED50 dosis eficaz en 50 % de los sujetos de prueba	t tiempo; temperatura en unidades de grados Celsius (°C)
	EDTA ácido etilendiamintetraacético	T temperatura absoluta en unidades de kelvin (K)
30	ec ecuación	TBAB bromuro de tetrabutilamonio
	equiv equivalente	TBAC cloruro de tetrabutilamonio
	er relación enantiomérica	TBAF fluoruro de tetrabutilamonio
35	ESI ionización por electrospray	TBS ter-butildimetilsililo
	Et etilo	TBHP hidroperóxido de ter-butilo
40	FID detector de ionización de llama; decaimiento por inducción libre	TCA ácido tricloroacético
	Fmoc 9-fluorenilmetoxicarbonilo	TCNE tetracianoetileno
45	g gramo(s); prefijo de la abreviatura de NMR que indica el gradiente seleccionado (por ejemplo, gCOSY, gHMOC)	TDDFT teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo
50	GC cromatografía de gases	TEAB bromuro de tetraetilamonio temp temperatura
	HMBC correlación heteronuclear de enlaces múltiples	TF trifluorometansulfonilo (triflilo)
55	HMPA triamida hexametilfosfórica (hexametilosforamida)	TFA ácido trifluoroacético
	HMOC correlación heteronuclear cuántica múltiple	TFAA anhídrido trifluoroacético
	HOMO orbital molecular ocupado de más energía	THF tetrahidrofurano
60	HPLC cromatografía de líquidos de alta resolución	THP tetrahidropiran-2-ilo
	HRMS espectrometría de masas de alta resolución	TIPS triisopropilsililo
65	HSQC correlación heteronuclear cuántica única	TLC cromatografía de capa delgada

(continuación)

5	Hz hercio	TMAI yoduro de tetrametilamonio
	J constante de acoplamiento (en espectrometría de NMR)	TMEDA N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etilendiamina
10	k kilo K kelvin (temperatura absoluta)	TMS trimetilsililo; tetrametilsilano
	L litro(s)	Tr trifenilmetilo (trifilo)
	LAH hidruro de litio y aluminio	TR tiempo de retención (en cromatografía)
15	LDA diisopropilamida de litio;	Ts para-toluensulfonilo (tosilo)
	LHMDS hexametildisilazano de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio	UV ultravioleta
20	lit. valor de la literatura (abreviatura usada con punto)	VCD dicroísmo circular vibracional
	LTMP 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio	vol volumen
25	LUMO orbital molecular no ocupado de más baja energía	v/v volumen por unidad de volumen (relación volumen-volumen)
	μ micro	wt peso
30		p/p peso por unidad de peso (relación peso-peso)

Ejemplo 1: Síntesis de 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(Dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (Compuesto 101a)



Etapa A: 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

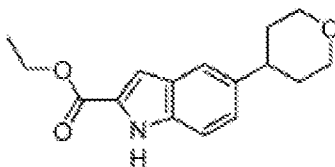


A una solución de 5-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo (10,0 g, 37,3 mmol) en dioxano/H₂O (240 mL/60 mL) se añadió 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,60 g, 41,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (3,00 g, 3,73 mmol), K₂CO₃ (15,4 g, 112 mmol). La reacción se evacuó y se rellenó con N₂ por tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 80° C. bajo atmósfera de N₂ durante 2,5 h, tras lo cual se filtró, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc=10/1 a 4/1) para dar 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxilato de etilo como sólido de color blanco a amarillo (7,00 g, 69% de rendimiento).

LC-MS: m/z 272.0 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.89 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.01-6.17 (m, 1H), 4.41 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.35 (q, J=2.8 Hz, 2H), 3.97 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.56-2.62 (m, 2H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H).

Etapa B: 5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxilato de etilo



5

10

A una solución de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (7,00 g, 25,8 mmol) en MeOH/THF (50 mL/150 mL) se añadió Pd/C al 10% en peso (700 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, se cubrió con MeOH y se filtró para dar 5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxilato de etilo como sólido blanco (6,00 g, 85% de rendimiento).

15

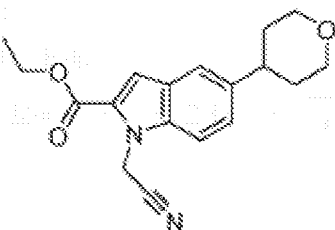
LC-MS: m/z 274.0 (M+H)⁺

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.87 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 4.41 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.11 (dd, J=10.8, 4.0 Hz, 2H), 3.56 (td, J=11.6, 2.8 Hz, 2H), 2.80-2.88 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 4H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H).

25

Etapas C: 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxilato de etilo



25

30

A una solución de 5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (6,00 g, 22,0 mmol) en DMF (170 mL) se añadió NaH (60% en aceite) (1,30 g, 33,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, y después se añadió 2-cloroacetnitrilo (3,30 g, 43,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se extinguió con H₂O (100 mL) a 0 °C. La suspensión se filtró y se secó para obtener 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indole-2-carboxilato de etilo como sólido blanco cremoso (6,30 g, 92% de rendimiento).

35

40

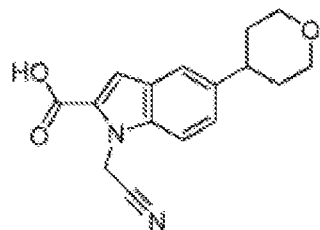
LC-MS: m/z 313.0 (M+H)⁺

45

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.37 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 4H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H).

50

Etapas D: Ácido 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxílico



50

55

A una solución de 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indole-2-carboxilato de etilo (4,90 g, 15,7 mmol, 1,0 equiv) en H₂O/THF (40 mL/70 mL) se añadió LiOH (564 mg, 23,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, el THF se eliminó al vacío y el pH se ajustó a aproximadamente 4-5 con una solución de HCl 1 N. La suspensión se filtró para obtener ácido 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxílico como sólido blanquecino (4,30 g, 97% de rendimiento).

60

65

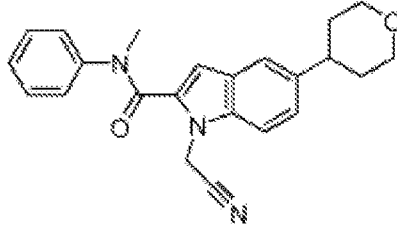
LC-MS: m/z 285.0 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.3 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d,

J=0.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 4H).

Etapa E: 1-(Cianometil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indole-2-carboxamida

5



10

15 A una disolución de ácido 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indole-2-carboxílico (4,70 g, 16,6 mmol) y HATU (9,43 g, 24,8 mmol) en DMF (70 mL) se añadió DIPEA (8,65 mL, 49,6 mmol) a 0 °C. 8 mmol) en DMF (70 mL) se añadió DIPEA (8,65 mL, 49,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C. durante 1 h, y después se añadió N-metil-anilina (2,68 mL, 24,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, tras lo cual se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL*3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante columna de gel de sílice (PE/EA=6/1 a 4/1) para obtener el compuesto base como sólido amarillo (4,30 g, rendimiento del 70%).

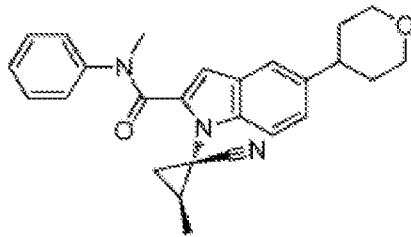
20

LC-MS: m/z 374.0 (M+H)⁺

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.34-7.38 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.04-4.07 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 5H), 2.73-2.80 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 4H)

Etapa F: 1-((1S,2S)-1-Ciano-2-metilciclopropil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxamida

30



35

40 A una disolución de 1-(cianometil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxamida (2,90 g, 7,80 mmol) y (R)-4-metil-1,3,2-dioxatolano 2,2-dióxido (2,70 g, 19,5 mmol) en DMPU (15 mL) se añadió gota a gota KHNMDs (1,0 mol/L en THF, 31,2 mL, 31,2 mmol) a 0 °C. bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C. durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con HCOOH (10 mL), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (PE/EtOAc=1/1) para obtener 1-((1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxamida (3,20 g) en bruto como un aceite amarillo que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

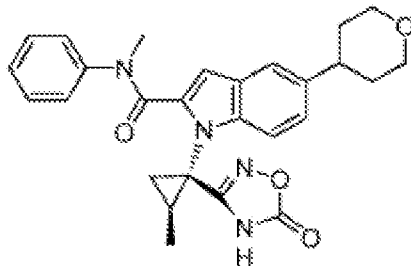
45

LC-MS: m/z 414.1 (M+H)⁺

50

Etapa G: N-Metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indole-2-carboxamida

55



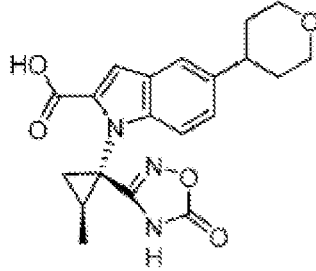
60

65 Una solución de 1-((1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxamida (3,20 g, 7,80 mmol), NH₂OHHCl (2,70 g, 39,0 mmol) y K₂CO₃ (5,90 g, 43,0 mmol) en EtOH (50 mL) se agitó

a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con H₂O (100 mL). La suspensión se filtró y se secó al vacío. El sólido se disolvió en DMSO (10 mL) y después se añadieron carbonil diimidazol (2,50 g, 15,6 mmol) y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (3,00 g, 19,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80° C. durante 1 h. Se añadió ácido fórmico (5 mL) y a continuación la mezcla se concentró y purificó por cromatografía en fase inversa (acetonitrilo/H₂O=7/3, 0.1% de ácido fórmico) para obtener N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxamida como sólido blanco (1,00 g, 27% de rendimiento).

LC-MS: m/z 473.1 (M+H)⁺

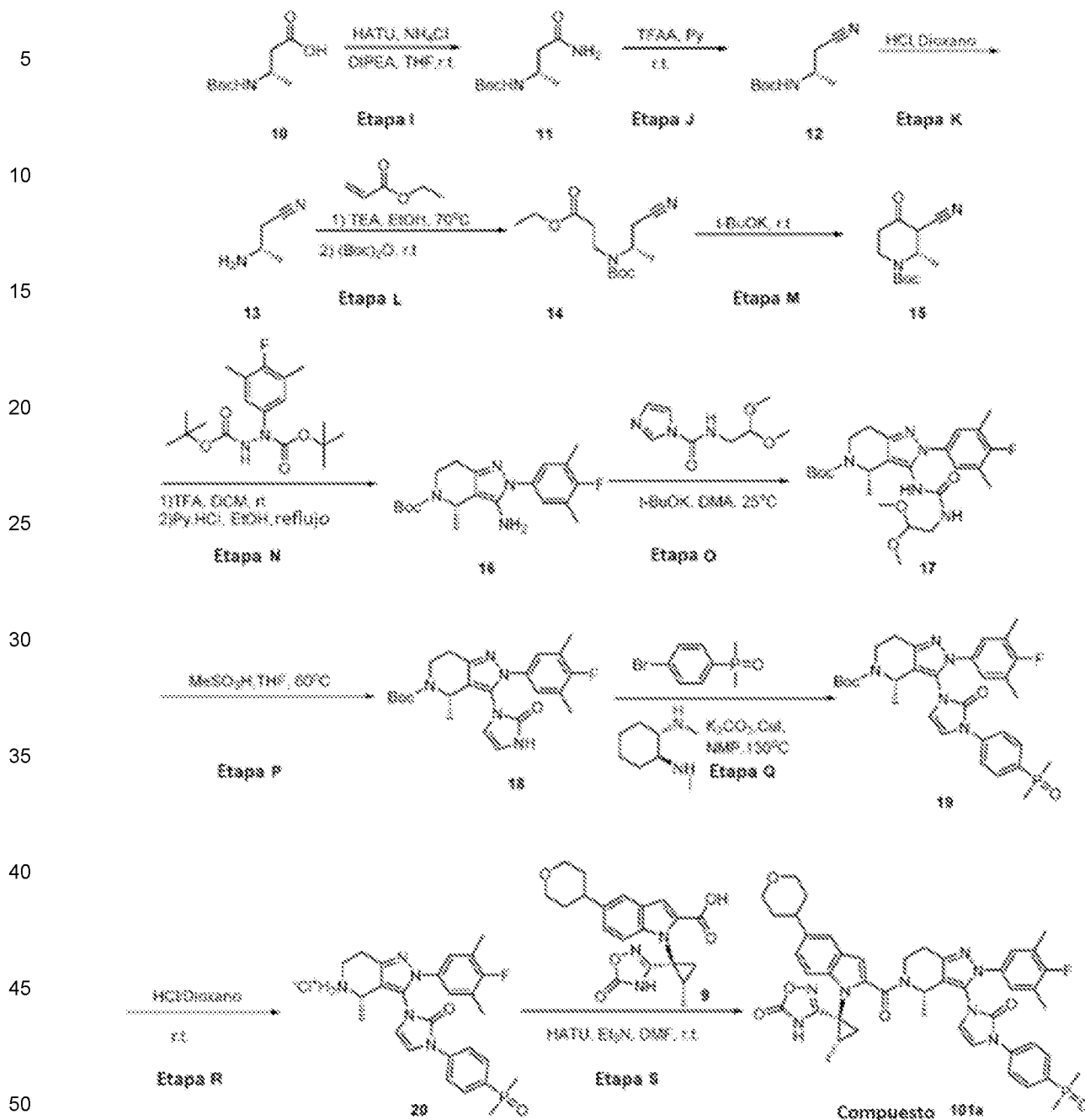
Etapa H: Ácido 1-((1S,2S)-2-Metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indole-2-carboxílico



Una solución de N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxamida (1.00 g, 2,10 mmol) y KOH (1,20 g, 21,0 mmol) en CH₃CH₂CH₂OH (4 mL) se agitó a 130° C. durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con solución de HCl 5 N hasta pH=3, y se observó un precipitado marrón. El sólido se recogió por filtración, se lavó con H₂O (5 mL) y se secó a presión reducida para obtener ácido 1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxílico como sólido marrón (700 mg, 86% de rendimiento).

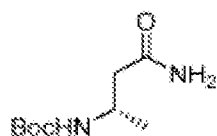
LC-MS: m/z 384.1 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.88 (s, 1H), 12.29 (s, 0.4H), 12.02 (s, 0.6H), 7.54 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.29 (td, J=11.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.41-3.49 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 1H), 1.89-2.03 (m, 1H), 1.54-1.82 (m, 6H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 1.3H), 1.27 (d, J=6.5 Hz, 1.7H).



Etapa I: (S)-tert-butil(4-amino-4-oxobutan-2-ilo)carbamato

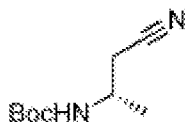
55



A una mezcla de ácido metil (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoico (10,0 g, 49,2 mmol) en THE (150 mL) se añadió HATU (22,5 g, 59,0 mmol), DIPEA (19,0 g, 148 mmol), y NH_4Cl (6,60 g, 123 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche bajo N_2 , después de lo cual se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con H_2O (50 mL*3), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró in vacuo, y se purificó por cromatografía flash (PE/EtOAc=1/1) para obtener (S)-tert-butil(4-amino-4-oxobutan-2-ilo)carbamato como un sólido amarillo (12,2 g, 100% de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.70-3.84 (m, 1H), 2.23 (dd, J=14.0, 5.6 Hz, 1H), 2.06 (dd, J=14.0, 8.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.01 (d, J=6.4 Hz, 3H).

Etapa J: (S)-tert-Butil(1-cianopropan-2-ilo)carbamato



A una mezcla de (S)-terc-butil(4-amino-4-oxobutan-2-ilo)carbamato (10,0 g, 49,5 mmol) se añadió TFAA (6,90 mL, 49,5 mmol) y piridina (8,00 mL, 99,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se extinguió con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL*3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron in vacuo y se purificaron mediante cromatografía flash (PE/EtOAc=20/1) para obtener carbamato de (S)-tert-butil(1-cianopropan-2-ilo) como sólido blanco (6,00 g, 65% de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.11 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.71-3.74 (m, 1H), 2.57-2.69 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.11 (d, J=6.4 Hz, 3H).

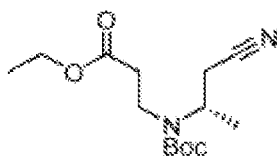
Etapa K: (S)-3-Aminobutanenitrilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h una disolución de (S)-terc-butil(1-cianopropan-2-ilo)carbamato (2,10 g, 11,4 mmol) en disolución de HCl 4 N en dioxano (20 mL). La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener sal HCl de (S)-3-aminobutanenitrilo como sólido blanco (1,50 g, rendimiento del 100%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (br. s, 2H), 3.38-3.53 (m, 1H), 2.90-3.06 (m, 2H), 1.27-1.38 (m, 3H).

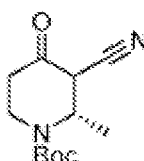
Etapa L: 3-((terc-butoxicarbonil)(1-cianopropan-2-ilo) amino)propanoato de (S)-etilo



A una solución de (s)-3-aminobutanenitrilo (2,80 g, 23,1 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (20 mL) se añadió TEA (3,50 g, 34,6 mmol, 1,5 equiv) y acrilato de etilo (2,33 g, 23,1 mmol, 1,0 equiv) a temperatura ambiente. Después de agitar a 70° C. durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió (Boc) $_2$ O (6,10 mL, 27,8 mmol, 1,2 equiv). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con H_2O (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL*3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash (PE/EtOAc=10/1) para obtener 3-((terc-butoxicarbonil)(1-cianopropan-2-ilo) amino)propanoato de (s)etilo (4,00 g, 68% de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.09-4.18 (m, 3H), 3.40-3.52 (m, 2H), 2.51-2.78 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.34-1.36 (m, 3H), 1.25-1.29 (m, 3H).

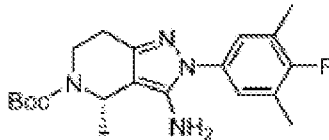
Etapa M: (2S)-3-ciano-2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-((terc-butoxicarbonil)(1-cianopropan-2-ilo) amino)propanoato de (s)-etilo (3,00 g, 10,6 mmol) en THE

(100 mL) se añadió t-BuOK (1,20 g, 10,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se extinguió con solución de HCl 2N. La mezcla se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL*3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron in vacuo y se purificaron mediante cromatografía flash (PE/EtOAc=8/1) para obtener (2S)-3-ciano-2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,60 g, 100% de rendimiento).

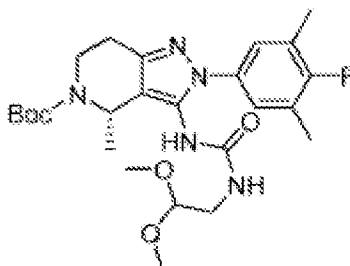
Etapa N: (S)-3-amino-2-(4-fluoro-3, 5-dimetilfenil)-4-metil-2, 4, 6, 7-tetrahidro-5H-pirazolo[4, 3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 1-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)hidrazina-1, 2-dicarboxilato de di-terc-butilo (4,46 g, 12,6 mmol) en DCM (40 mL) se añadió TFA (18 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadieron una solución de EtOH (40 mL) de PyHCl (145 mg, 1,26 mmol) y (2S)-3-ciano-2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,40 g, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85° C. durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con solución acuosa saturada de NaOH (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL*3). La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (PE/EtOAc=20/1) para obtener (S)-3-amino-2-(4-fluoro-3, 5-dimetilfenil)-4-metil-2, 4, 6, 7-tetrahidro-5H-pirazolo[4, 3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (2,70 g, 57% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.23 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.20 (br. s, 2H), 5.01-5.12 (m, 1H), 4.02-4.16 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 2H), 2.25 (d, J=2.0 Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.24-1.26 (m, 3H).

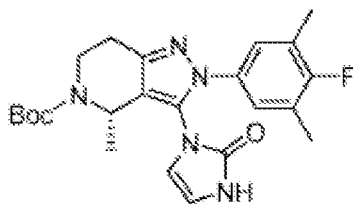
Etapa O: (S)-3-(3-(2,2-dimetoxietil)ureido)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo.



A una disolución de (S)-3-amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,10 mmol) y N-(2,2-dimetoxietil)-1H-imidazol-1-carboxamida (426 mg, 2,2 mmol) en DMA (20 mL) 10 mmol) y N-(2,2-dimetoxietil)-1H-imidazol-1-carboxamida (426 mg, 2,2 mmol) en DMA (20 mL) se añadió t-BuOK (358 mg, 3,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80° C. durante 48 h. La mezcla de reacción se extinguió con H₂O (10 mL), se concentró in vacuo y se purificó mediante cromatografía flash (PE/EtOAc=1/1) para obtener tert-butil (S)-3-(3-(2,2-dimetoxietil)ureido)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato como sólido amarillo (181 mg, 33% de rendimiento).

LC-MS: m/z 506.4 (M+H)⁺

Etapa P: (S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo

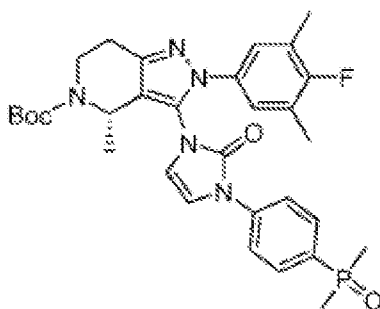


El (S)-3-(3-(2,2-dimetoxietil)ureido)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-carboxilato de terc-butilo (181 mg, 0,360 mmol) se suspendió en THF (10 mL). Se añadió ácido metanosulfónico (35,0 mg, 0,360 mmol) a temperatura externa 60° C. La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua (10 mL) a la solución de

reacción y después se extrajo la mezcla con EtOAc (10 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc=1/1) para dar terc-butil (S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo como sólido amarillo (139 mg, 88% de rendimiento).

LC-MS: m/z 442.3 (M+H)⁺

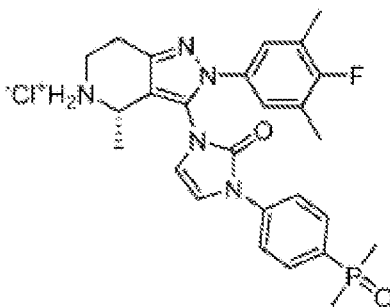
Etapa Q: (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de (S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (139 mg, 0,320 mmol), óxido de (4-bromofenil)dimetilfosfina (110 mg, 0,470 mmol), (1S, 2S)-1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (67,0 mg, 0,470 mmol), y carbonato potásico (88,0 mg, 0,640 mmol) en N-metilpirrolidona (15 mL) se añadió yoduro de cobre (I) (90,0 mg, 0,470 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó y se recargó con N₂ por tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 130° C. durante 3 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo como sólido amarillo (76,0 mg, 41% de rendimiento).

LC-MS: m/z 594.4 (M+H)⁺

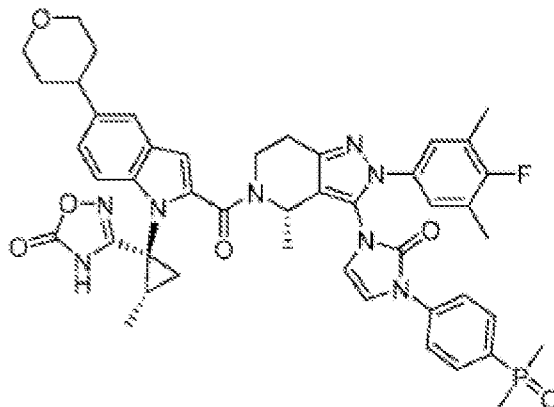
Etapa R: cloruro de (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilo



Una mezcla de (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (76,0 mg, 0,130 mmol) y solución de HCl 4 N en dioxano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto base (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilo como un sólido amarillo (54,0 mg, 34% de rendimiento).

LC-MS: m/z 494.2 (M+H)⁺

Etapa S: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(Dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona

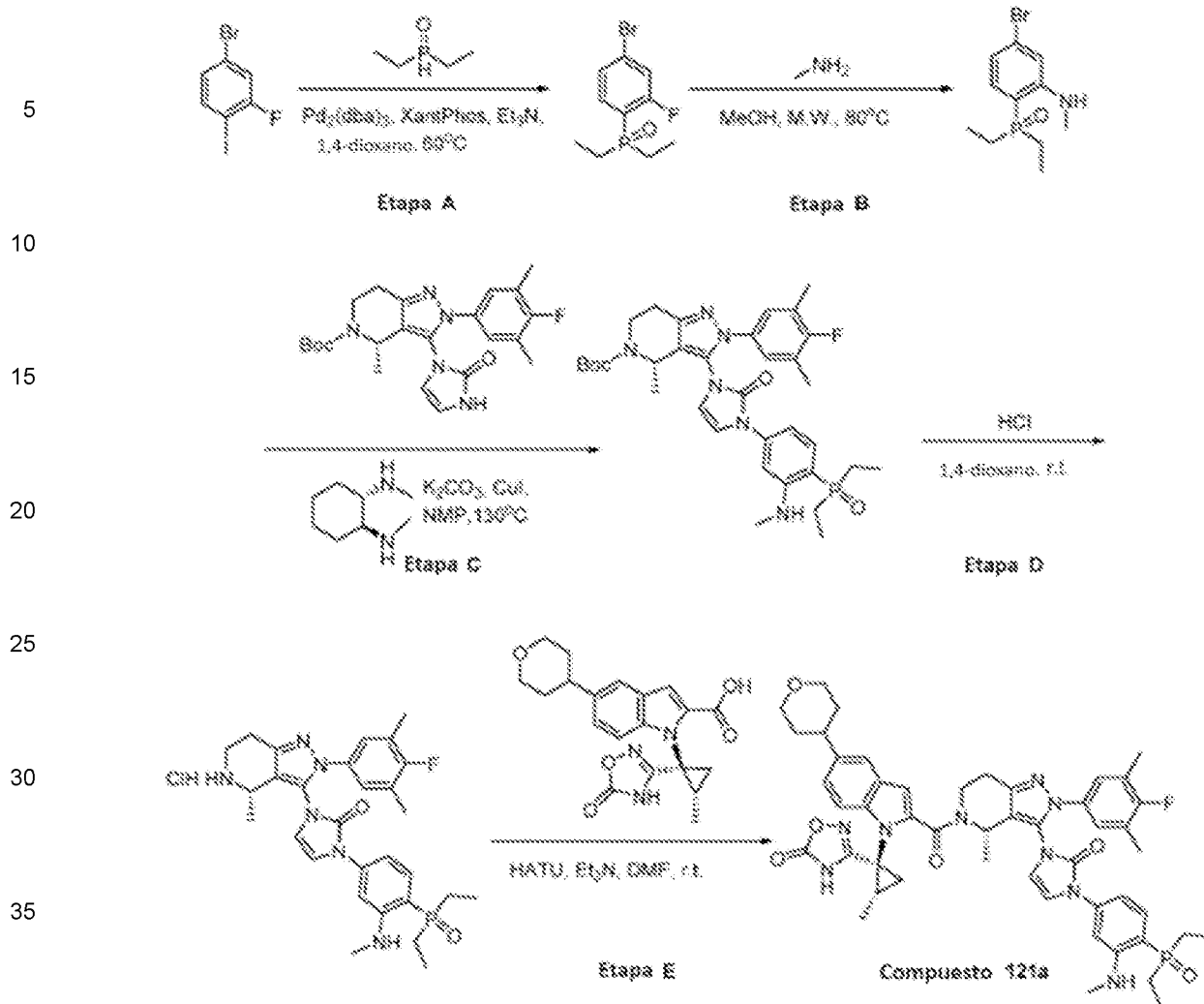


Una solución de cloruro de (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-io (54,0 mg, 0.110 mmol), 1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indole-2-carboxylic acid (46.0 mg, 0.120 mmol), HATU (125 mg, 0.320 mmol) y Et_3N (220 mg, 2.20 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (10 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y se purificó por pre-HPLC para dar el compuesto 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona como sólido amarillo (29.0 mg, 33% de rendimiento).

LC-MS: m/z 859.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80° C.) δ : 7.79-7.90 (m, 4H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 4H), 6.95 (br, 1H), 6.57 (br, 1H), 5.41-5.52 (m, 1H), 4.37 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 3.85 (dd, $J=9.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.47 (td, $J=10.8, 3.6$ Hz, 2H), 2.98-3.01 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.18 (d, $J=1.2$ Hz, 6H), 1.71-1.76 (s, 4H), 1.56-1.70 (m, 8H), 1.15-1.40 (m, 6H).

Ejemplo 2: Síntesis de 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Compuesto 121a)



Etapa A: Óxido de (4-bromo-2-fluorofenil)dietilfosfina

La mezcla de 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno (2,00 g, 6,60 mmol), óxido de dietilfosfina (775 mg, 7,30 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (302 mg, 0,330 mmol) y XantPhos (382 mg, 0,660 mmol) en 40 mL de 1,4-dioxano se roció con argón. A continuación se añadió trietilamina (1,30 g, 13,2 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h en atmósfera de argón. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA/metanol=1:2:0,1) para proporcionar óxido de (4-bromo-2-fluorofenil)dietilfosfina (1,50 g, 5,37 mmol, 80,6% de rendimiento) como sólido blanco pálido.

LCMS: $m/z=279.0, 281.0 (M+H)^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.73 (m, 3H), 1.95-2.08 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 0.80-1.10 (m, 6H).

Etapa B: Óxido de (4-bromo-2-(metilamino)fenil)dietilfosfina

A una mezcla de óxido de (4-bromo-2-fluorofenil)dietilfosfina (360 mg, 1,29 mmol) en 2 mL de metanol se añadió metilamina (9,8 M en metanol, 4 mL, 39,2 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h en un reactor de microondas. La LCMS mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (30 mL). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA/metanol=1:2:0,1) para proporcionar óxido de (4-bromo-2-(metilamino)fenil)dietilfosfina (179 mg, 0,617 mmol, 47,9% de rendimiento) como sólido blanco.

LCMS: $m/z=290.0, 292.0 (M+H)^+$.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75-7.76 (m, 1H), 7.11 (dd, $J=13.2, 8.4$ Hz, 1H), 6.63-6.80 (m, 2H), 2.71 (d, $J=5.4$ Hz, 3H), 1.88-1.94 (m, 4H), 0.90-1.05 (m, 6H).

Etapas C: (S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo.

5 La mezcla de (4-bromo-2-(metilamino)fenil)óxido de dietilfosfina (310 mg, 1,07 mmol), (S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (428 mg, 0,970 mmol), Cul (278 mg, 1,46 mmol), carbonato potásico (268 mg, 1,94 mmol), y (1S,2S)-^{N1,N2}-dimetilciclohexano-1,2-diamina (208 mg, 1,46 mmol) en NMP (25 mL) se calentó a 130° C. durante 3 h bajo una atmósfera de argón. La LCMS

10 mostró que la reacción se había completado. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (50 mL*3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA/metanol=1:4:0.3) para proporcionar (S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 0,810 mmol) como sólido amarillo pálido. 810 mmol, 84,0% de rendimiento) como sólido amarillo pálido.

15 LCMS: m/z=651.3 (M+H)⁺.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (q, J=4.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=13.2, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=6.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 4.13-4.34 (m, 1H), 3.02-3.19 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 4H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.89-1.95 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.17-1.18 (m, 3H), 0.95-1.05 (m, 6H).

Etapas D: (S)-1-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-3-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona clorhidrato

25 A una mezcla de (S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (520 mg, 0,800 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 12 mL, 48,0 mmol). 800 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 12 mL, 48,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se dispersó en 40 mL de éter etílico. El sólido resultante se recogió y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de (S)-1-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-3-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (430 mg, 0,730 mmol) como sólido amarillo pálido con un rendimiento del 91,7%. 730 mmol, 91,7% de rendimiento) como sólido amarillo pálido.

35 LCMS: m/z=551.2 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1H), 9.46-9.53 (m, 1H), 7.39 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=12.8, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.90 (dt, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.86-6.87 (m, 1H), 4.55-4.59 (m, 2H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.20 (d, J=2.0 Hz, 6H), 1.88-1.97 (m, 4H), 1.36 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.90-1.05 (m, 6H).

Etapas E: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino) fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]pyridine-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-one

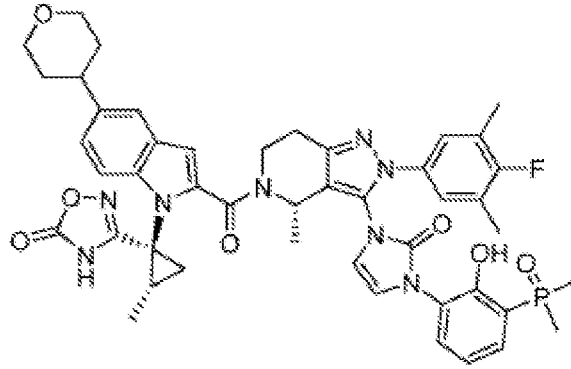
45 A una mezcla de ácido 1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-2-carboxílico (272 mg, 0,710 mmol) y DMF (7 mL) en un matraz de 50 mL (matraz A) se añadieron HATU (810 mg, 2,13 mmol) y trietilamina (1,13 mmol). 710 mmol) y DMF (7 mL) en un matraz de 50 mL (matraz A) se añadieron HATU (810 mg, 2,13 mmol) y trietilamina (1,45 g, 14,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. En otro matraz de 50 mL (matraz B), clorhidrato de (S)-1-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-3-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (420 mg, 0,710 mmol) y trietilamina (2,90 g, 28,7 mmol) en 7 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. 710 mmol) y trietilamina (2,90 g, 28,7 mmol) en 7 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, la mezcla del matraz B se añadió al matraz A gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La LCMS mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó con Prep-HPLC (0.01% ácido clorhídrico en agua y acetonitrilo) para proporcionar 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (290 mg) como sólido blanco.

60 LCMS: m/z=916.4 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.58 (br. s, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.05-7.30 (m, 5H), 6.70-6.95 (m, 4H), 5.56 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.40-3.70 (m, 3H), 2.83-2.90 (m, 3H), 2.60-2.80 (m, 3H), 2.22 (d, J=1.6 Hz, 6H), 1.88-1.96 (m, 4H), 1.58-1.80 (m, 7H), 1.43 (br. s, 3H), 1.17 (br. s, 3H), 0.95-1.10 (m, 6H).

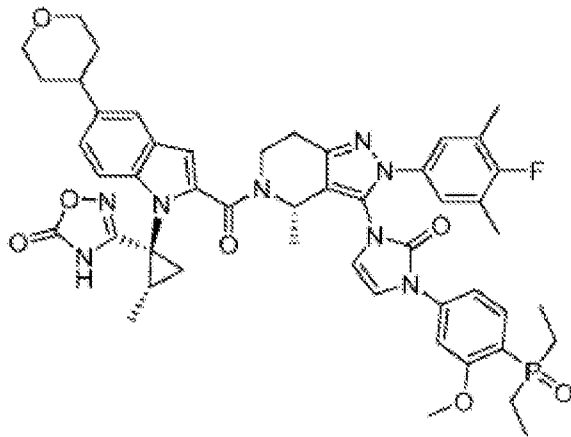
Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando métodos similares a los descritos en el **Ejemplo 2** para el **Compuesto 121a**.

5 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(dimetilfosforil)-2-hidroxyfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 107a**)



25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.84 (br. s, 1H), 11.60 (br. s, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.27 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.02 (br. s, 1H), 6.80-6.95 (m, 2H), 6.72 (br. s, 1H), 5.60 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 3.40-3.70 (m, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.25 (d, J=1.6 Hz, 6H), 1.55-1.90 (m, 14H), 1.47 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). LC-MS: m/z 875.2 (M+H)⁺

30 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-methoxyfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 118a**)

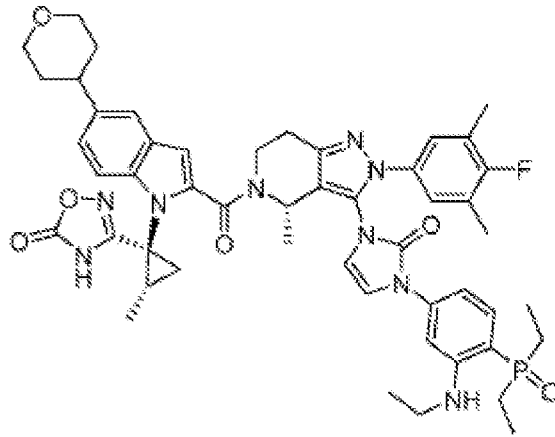


50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ: 11.58 (br. s, 1H), 7.77 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 4H), 7.27 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.87-6.90 (m, 2H), 5.55 (br. s, 1H), 4.49 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.43-3.65 (m, 3H), 2.98-3.16 (m, 1H), 2.81-2.97 (m, 2H), 2.23 (d, J=2.0 Hz, 6H), 1.83-2.00 (m, 4H), 1.58-1.82 (m, 7H), 1.40-1.50 (br. s, 3H), 1.09-1.30 (m, 3H), 0.90-1.00 (m, 6H). LC-MS: m/z 917.4 (M+H)⁺.

55 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(etilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 120a**)

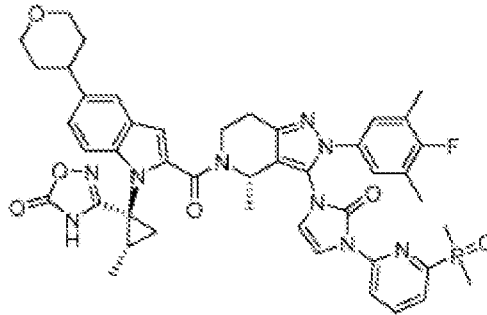
60

65



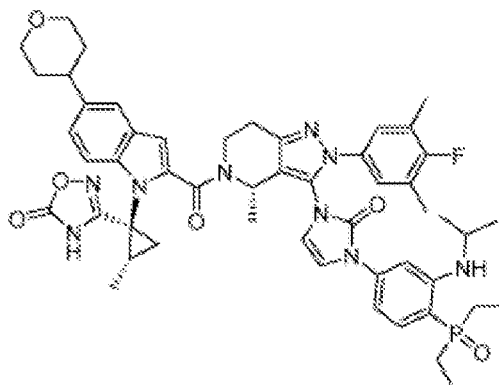
20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.57 (br. s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.15 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.84-6.89 (m, 4H), 5.56 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.61-3.44 (m, 3H), 3.08-3.11 (m, 3H), 2.85-2.94 (m, 2H), 2.22 (d, J=2.0 Hz, 6H), 1.88-1.97 (m, 4H), 1.71-1.81 (m, 6H), 1.64 (br. s, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.17 (t, J=7.0 Hz, 6H), 1.07 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.01 (t, J=7.6 Hz, 3H). LCMS: m/z=466.0 (M/2+H)⁺.

25 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(dimetilfosforil)piridin-2-ilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 113a**)



45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.62 (br. s, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.82 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.59 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.46-3.59 (m, 3H), 3.01-3.11 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.21 (d, J=1.8 Hz, 6H), 1.61-1.79 (m, 12H), 1.56 (br. s, 1H), 1.43 (br. s, 3H), 1.17 (br. s, 3H). LC-MS: m/z 860.2 (M+H)⁺

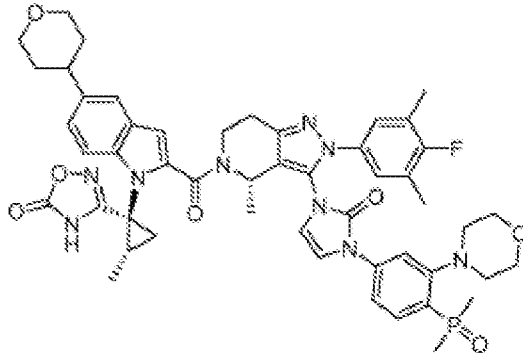
50 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(isopropilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 119a**)



ES 2 986 788 T3

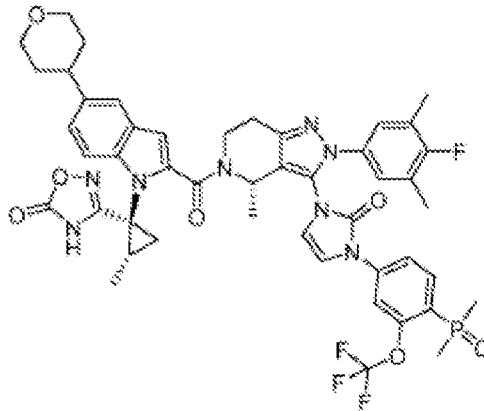
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.58 (br. s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.80-6.93 (m, 4H), 5.55 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.46-3.57 (m, 5H), 3.07 (br. s, 1H), 2.84-3.91 (m, 2H), 2.22 (d, J=2.0 Hz, 6H), 1.88-1.96 (m, 4H), 1.72-1.78 (m, 6H), 1.64 (s, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.15-1.17 (m, 9H), 1.00-1.10 (m, 6H). LC-MS: m/z 944.4 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-3-morfolinofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 125a**)



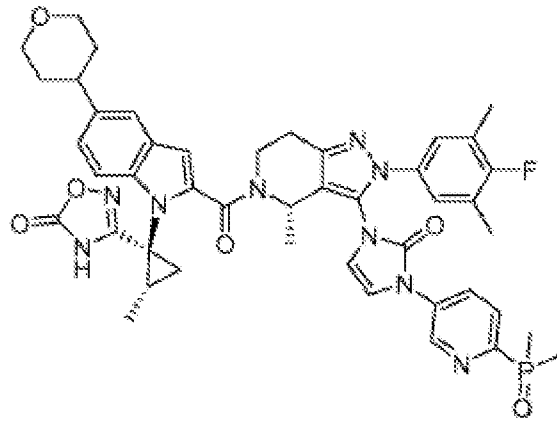
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.61 (br. s, 1H), 7.81-7.87 (m, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.88-6.91 (m, 2H), 5.56 (br. s, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 3.97-3.99 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 4H), 3.50 (dd, J=11.2, 3.2 Hz, 4H), 2.80-3.10 (m, 6H), 2.22 (d, J=1.6 Hz, 6H), 1.65-1.78 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.18 (s, 3H). LC-MS: m/z 944.4 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-3-(trifluorometoxy)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 123a**)



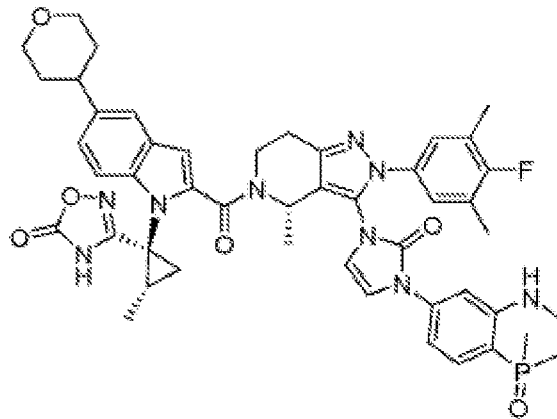
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 7.96-8.01 (m, 2H), 7.76 (br. s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (br. s, 1H), 5.56 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.46-3.52 (m, 3H), 3.12-3.14 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 2.21 (d, J=1.6 Hz, 6H), 1.61-1.78 (m, 13H), 1.41 (s, 3H), 1.18 (s, 3H). LC-MS: m/z 943.3 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(dimetilfosforil)piridin-3-ilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 105a**)



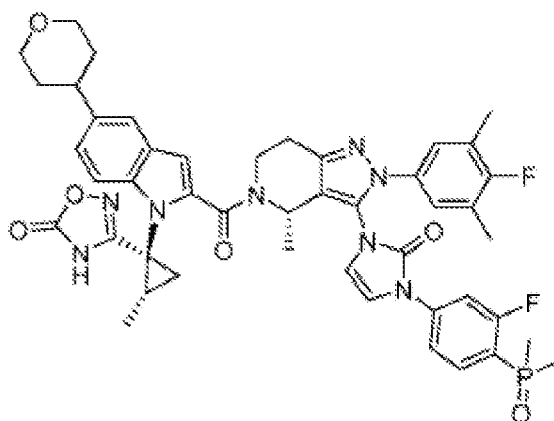
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°C .) δ : 11.58 (br. s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.22 (br. s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.94 (br. s, 1H), 6.86 (br. s, 1H), 5.55 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 3.44-3.61 (m, 3H), 2.97-3.16 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.20 (d, $J=2.0$ Hz, 6H), 1.56-1.81 (m, 13H), 1.42-1.43 (m, 3H), 1.16 (s, 3H). LC-MS: m/z 860.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

25 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 106a**)



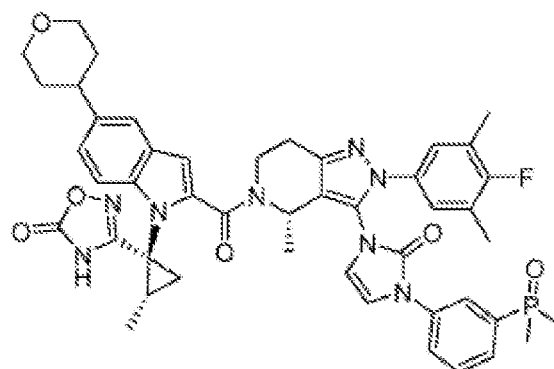
45 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°C .) δ : 11.59 (br. s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.15 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.86 (br. s, 4H), 5.57 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.97-3.99 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 3H), 2.85-2.94 (m, 3H), 2.74 (br. s, 3H), 2.22 (d, $J=1.6$ Hz, 6H), 1.64-1.77 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.18 (s, 3H). LC-MS: m/z 888.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

50 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 108a**)



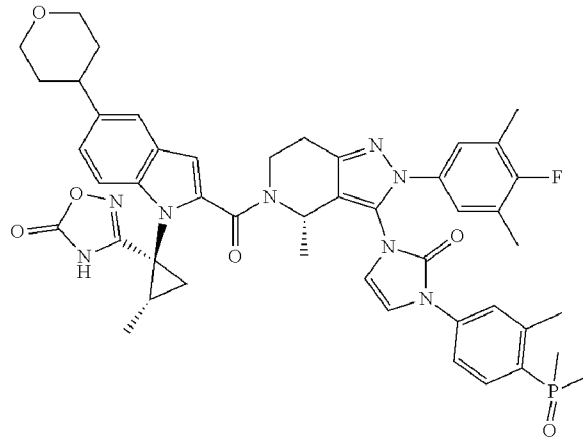
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°C) δ : 11.58 (br. s, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 7.25 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.55 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 3H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.20 (d, $J=2.0$ Hz, 6H), 1.59-1.78 (m, 13H), 1.41 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). LC-MS: m/z 877.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

25 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 109a**)



45 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°C) δ : 11.58 (br. s, 1H), 7.95 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.58 (br. s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.14 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.86 (br. s, 2H), 5.55 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 3.56 (br. s, 1H), 3.44-3.50 (m, 2H), 3.05 (br. s, 1H), 2.81-2.89 (m, 2H), 2.20 (d, $J=1.6$ Hz, 6H), 1.82-1.57 (m, 13H), 1.43 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).
LC-MS: m/z 859.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

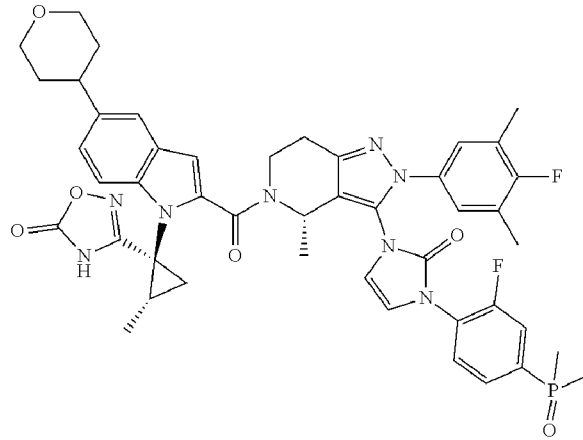
50 3-((1 S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 129a**)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ: 11.56 (br. s, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.57 (br. s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.86 (br. s, 2H), 5.54 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.54 (br. s, 1H), 3.47 (td, J=11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.11-3.15 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (d, J=1.6 Hz, 6H), 1.68-1.75 (m, 13H), 1.41-1.42 (br. s, 3H), 1.15 (br. s, 3H).

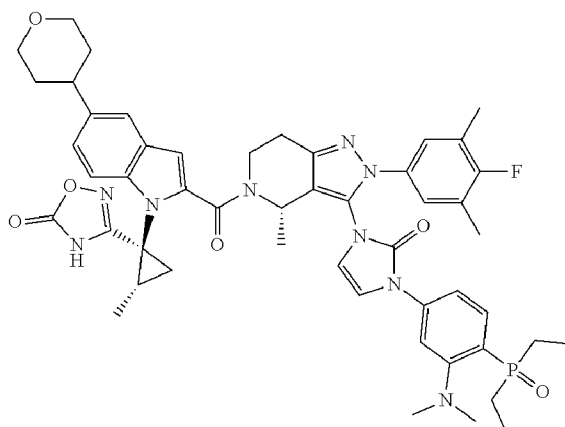
LC-MS: m/z 873.2 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 122a**)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ: 11.57 (br. s, 1H), 7.60-7.80 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.75-6.95 (m, 2H), 5.56 (br. s, 1H), 4.43 (br. s, 1H), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.56 (br. s, 1H), 3.47 (td, J=11.2, 3.6 Hz, 2H), 3.11-3.15 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.23 (d, J=1.6 Hz, 6H), 1.67-1.74 (m, 13H), 1.44-1.45 (m, 3H), 1.17 (s, 3H). LC-MS: m/z 877.2 (M+H)⁺

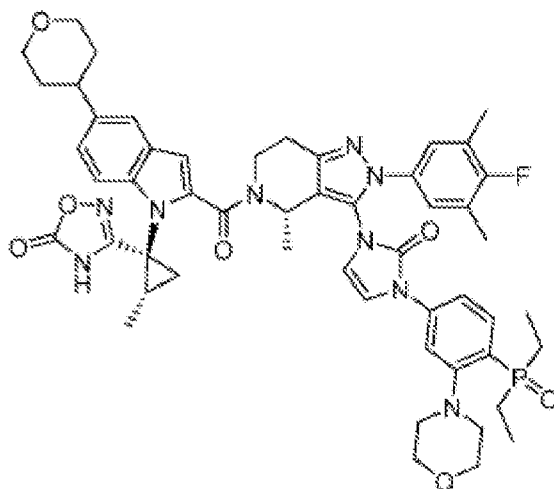
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona sal HCl (**Compuesto 117a**)



20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°C .) δ : 11.58 (br. s, 1H), 7.97 (br. s, 1H), 7.85 (br. s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.25 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.93 (br. s, 1H), 6.86 (br. s, 1H), 5.56 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.95-3.97 (m, 2H), 3.55 (br. s, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 2.84-2.89 (m, 8H), 2.19-2.24 (m, 6H), 2.04-2.14 (m, 4H), 1.60-1.80 (m, 7H), 1.42 (br. s, 3H), 1.15 (br. s, 3H), 1.04-0.95 (m, 6H).

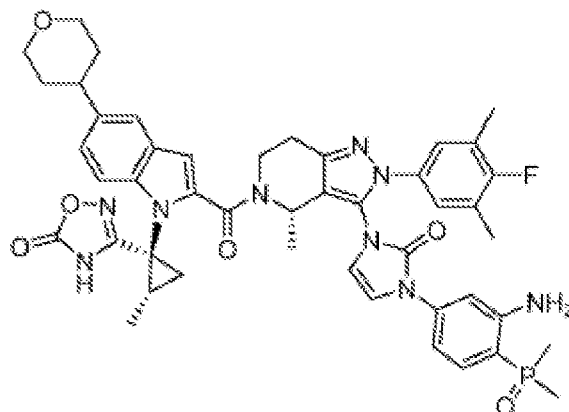
25 LC-MS: m/z 930.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)

30 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-morfolinofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 114a**)



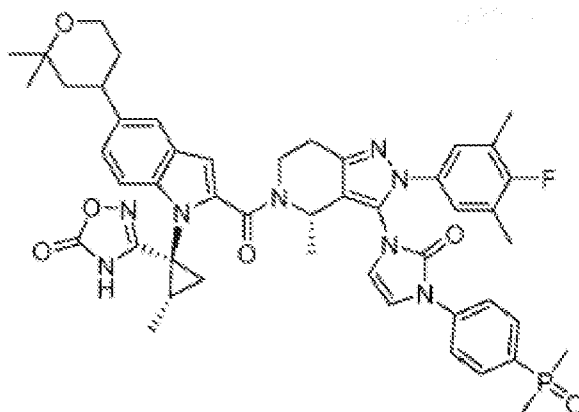
50 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°C .) δ : 11.56 (br. s, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.67 (br. s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 7.25 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 6.85 (br. s, 1H), 5.52 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.56 (br. s, 1H), 3.47 (td, $J=10.8, 3.2$ Hz, 2H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 6H), 2.20 (d, $J=2.0$ Hz, 6H), 1.95-2.12 (m, 4H), 1.60-1.75 (m, 7H), 1.42 (br. s, 3H), 1.15 (br. s, 3H), 0.92-1.02 (m, 6H). LC-MS: m/z 972.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

55 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-amino-4-(diethylfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 111a**)



20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°C) δ : 11.55 (br. s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.11 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.99 (br. s, 1H), 6.70-6.90 (m, 3H), 5.53 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.56 (br. s, 1H), 3.44-3.49 (m, 3H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.20 (d, $J=1.6$ Hz, 6H), 1.69-1.80 (m, 6H), 1.67 (br. s, 3H), 1.61-1.62 (m, 4H), 1.35-1.45 (m, 3H), 1.16 (br. s, 3H). LC-MS: m/z 874.2 (M+H) $^+$.

25 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 102a**)



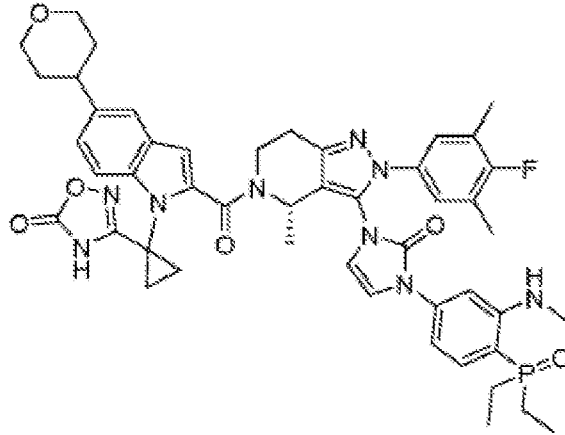
45 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°C) δ : 11.58 (s, 1H), 7.80-7.81 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.13 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.86-6.88 (m, 2H), 5.57 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.55 (br. s, 1H), 3.00-3.03 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 1H), 2.20 (d, $J=1.6$ Hz, 6H), 1.62-1.72 (m, 12H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.41-1.42 (m, 3H), 1.27 (br. s, 3H), 1.15-1.18 (m, 5H). LC-MS: m/z 887.3 (M+H) $^+$.

50 (S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 135a**)

5

10

15



20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ: 11.81 (br. s, 1H), 7.49-7.50 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.15 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.81-6.92 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.54 (br. s, 1H), 4.49 (br. s, 1H), 3.98-4.00 (m, 2H), 3.44-3.55 (m, 3H), 2.82-2.92 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.22 (d, J=2.0 Hz, 6H), 1.90-1.95 (m, 4H), 1.75-1.79 (m, 7H), 1.54 (br. s, 1H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.95-1.10 (m, 6H). LC-MS: m/z 901.8 (M+H)⁺.

25

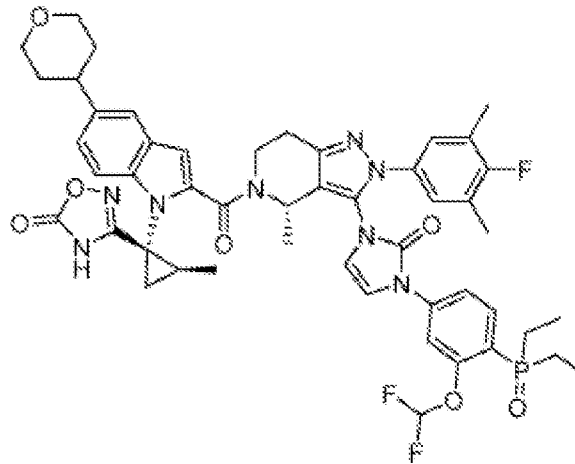
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(difluorometoxy)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 136a**)

30

35

40

45



50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.57 (s, 1H), 7.92 (br. s, 1H), 7.70 (br. s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 3H), 7.16 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.96 (br. s, 1H), 6.88 (br. s, 1H), 5.57 (br. s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.42-3.65 (m, 3H), 2.88-2.92 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.84-2.09 (m, 4H), 1.60-1.82 (m, 7H), 1.44 (br. s, 3H), 1.18 (br. s, 3H), 0.91-1.05 (m, 6H). LC-MS: m/z 952.9 (M+H)⁺.

55

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-amino-4-(diethylfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 138a**)

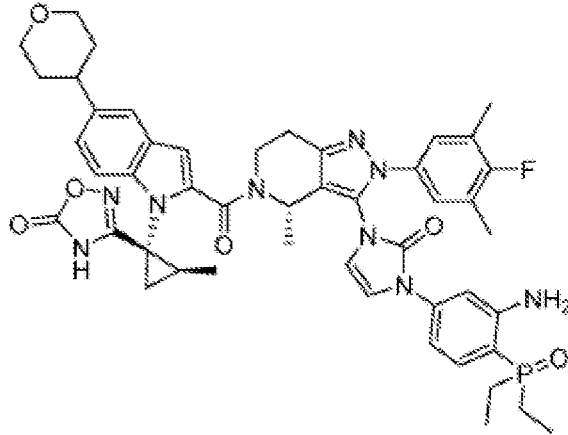
60

65

5

10

15



20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°C) δ 11.39 (br. s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.77-6.82 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.55 (br. s, 1H), 4.42 (br. s, 1H), 3.96 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 3.40-3.55 (m, 3H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.85-1.94 (m, 4H), 1.70-1.75 (m, 6H), 1.62 (br. s, 1H), 1.39 (br. s, 3H), 1.10-1.25 (m, 3H), 1.08-0.97 (m, 6H). LC-MS: m/z 452.0 ($\text{M}/2+\text{H}$) $^+$.

25

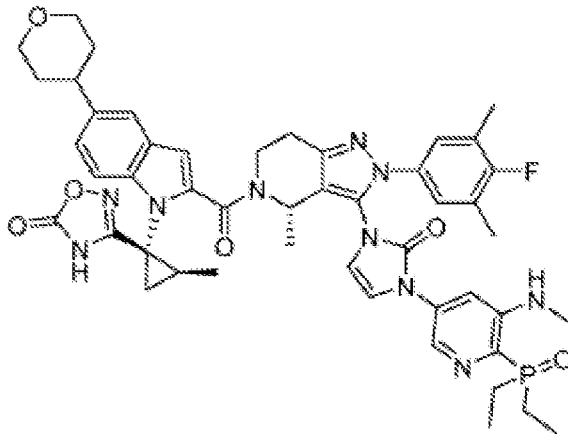
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(diethylfosforil)-5-(metilamino)piridin-3-ilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 139a**)

30

35

40

45



50

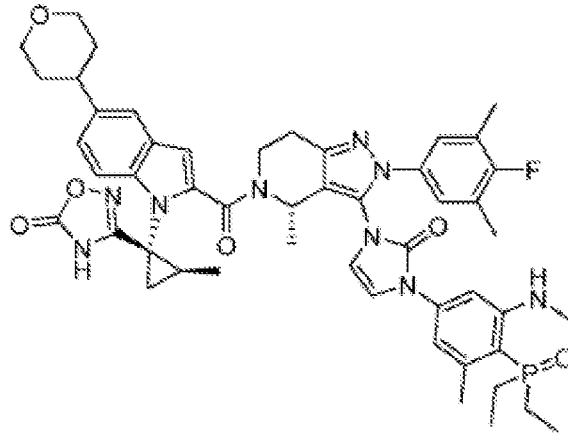
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°C) δ 11.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.88-6.95 (m, 2H), 5.57 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.43-3.62 (m, 3H), 2.84-2.92 (m, 3H), 2.75 (br. s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.88-2.01 (m, 5H), 1.56-1.80 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.10-1.30 (m, 3H), 0.90-1.09 (m, 6H). LCMS: $m/z=917.4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

55

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-metil-5-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 140a**)

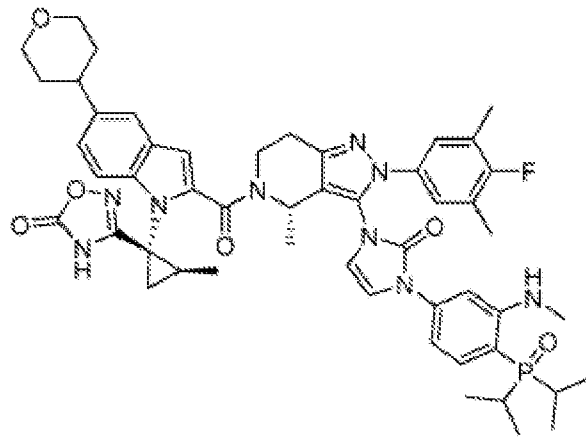
60

65



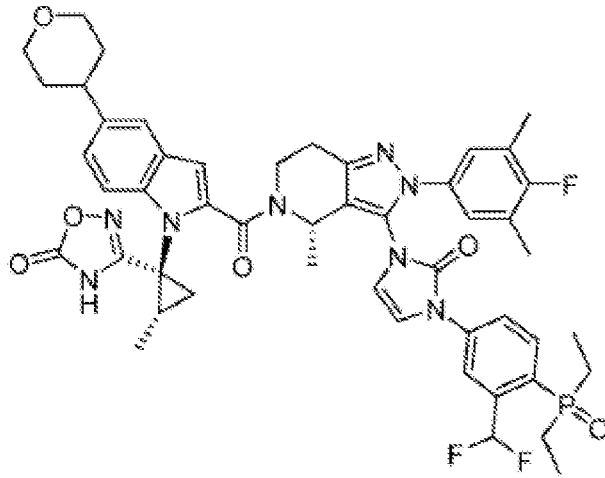
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, J=5.6 Hz, 2H), 6.67-7.00 (m, 4H), 5.55 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.98 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.53-3.45 (m, 3H), 2.87-2.91 (m, 3H), 2.67 (br. s, 3H), 2.27 (br. s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.95-2.07 (m, 4H), 1.60-1.81 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.12-1.30 (m, 3H), 1.13-0.99 (m, 6H). LC-MS: m/z 466.0 (M/2+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diisopropilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 141a**)



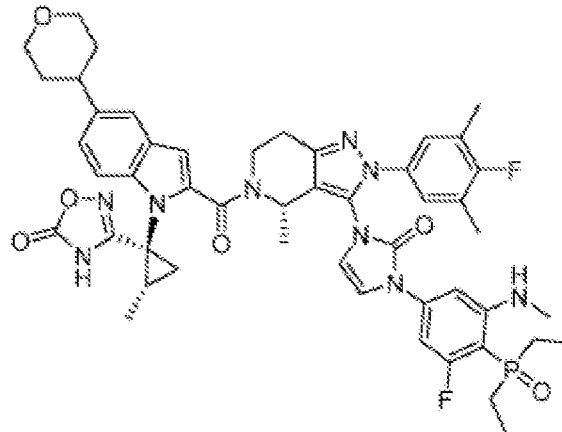
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.56 (br. s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00-7.20 (m, 3H), 6.87 (br. s, 4H), 5.57 (br. s, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 3.94-4.03 (m, 2H), 3.54 (br. s, 1H), 3.49 (td, J=11.2, 4.0 Hz, 2H), 2.83-2.91 (m, 3H), 2.71 (br. s, 3H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.22 (d, J=2.0 Hz, 6H), 1.72-1.77 (m, 6H), 1.64 (br. s, 1H), 1.44 (br. s, 3H), 0.97-1.20 (m, 9H), 0.95-1.20 (m, 6H). LC-MS: m/z 473.2 (M/2+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(difluorometil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 142a**)



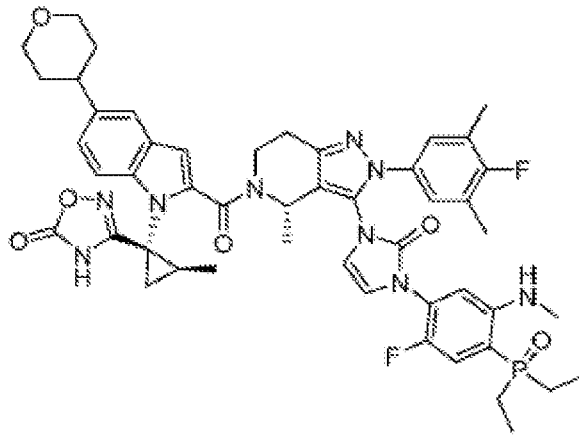
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.60 (br. s, 1H), 7.77-8.27 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.58 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.96-4.03 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 3H), 2.84-2.91 (m, 3H), 2.22 (d, J=1.6 Hz, 6H), 1.99-2.08 (m, 4H), 1.64-1.77 (m, 7H), 1.44 (br. s, 3H), 1.10-1.30 (m, 3H), 0.80-1.05 (m, 6H). LC-MS: m/z 937.2 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-fluoro-5-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 143a**)



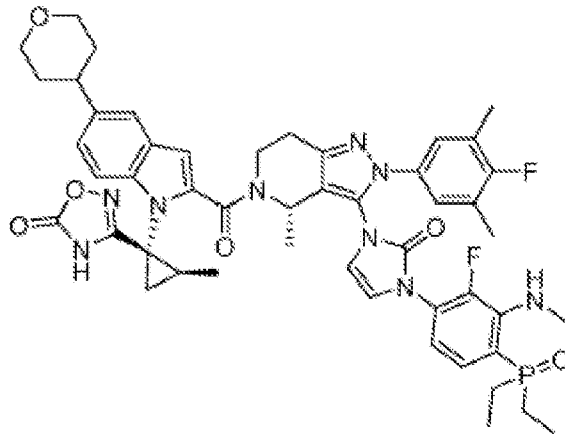
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ: 8.39 (br. s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.13 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 5.54 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 3.97 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.45-3.51 (m, 3H), 2.85-2.95 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.85-1.99 (m, 4H), 1.60-1.79 (m, 7H), 1.42 (m, 3H), 1.15 (br. s, 3H), 1.02-1.15 (m, 6H). LC-MS: m/z 934.4 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-2-fluoro-5-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 144a**)



20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80° C.) δ 11.60 (br. s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.16 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.97 (br. s, 1H), 6.88 (br. s, 1H), 6.82 (br. s, 1H), 6.62 (br. s, 1H), 5.57 (br. s, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.55 (br. s, 1H), 3.46-3.53 (m, 2H), 2.98-3.03 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 2H), 2.72 (br. s, 3H), 2.25 (d, J=1.6 Hz, 6H), 1.94-2.03 (m, 4H), 1.73-1.78 (m, 6H), 1.64 (br. s, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.12-1.30 (m, 3H), 1.00-1.10 (m, 6H). LC-MS: m/z 934.3 (M+H) $^+$.

25 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-2-fluoro-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 145a**)



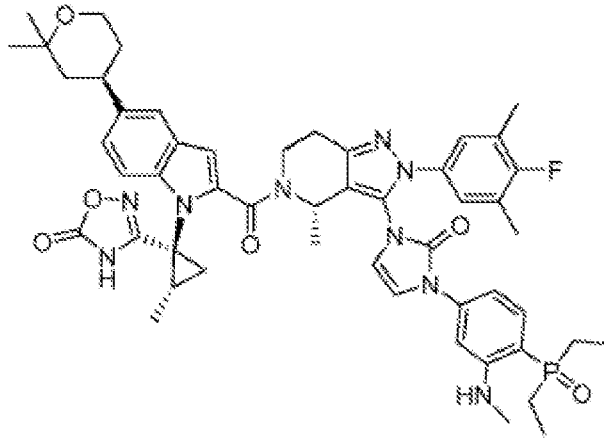
50 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80° C.) δ 11.58 (br. s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.06-7.12 (m, 1H), 6.74-6.93 (m, 4H), 5.57 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 3.98 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.42-3.55 (m, 3H), 2.88-2.94 (m, 6H), 2.25 (s, 6H), 1.94-2.00 (m, 4H), 1.64-1.75 (m, 7H), 1.45 (br. s, 3H), 1.15-1.31 (m, 4H), 1.01-1.10 (m, 6H). LC-MS: m/z 934.2 (M+H) $^+$.

55 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-((R)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 146a**)

5

10

15



20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.57 (br. s, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.15 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.86 (br. s, 4H), 5.56 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 1H), 3.74 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 2.99-3.02 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.88-1.97 (m, 4H), 1.69-1.77 (m, 4H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.44 (br. s, 3H), 1.30 (br. s, 3H), 1.27 (br. s, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.15-1.25 (m, 2H), 0.99-1.08 (m, 6H).

25

LC-MS: m/z 473.0 (M/2+H)⁺.

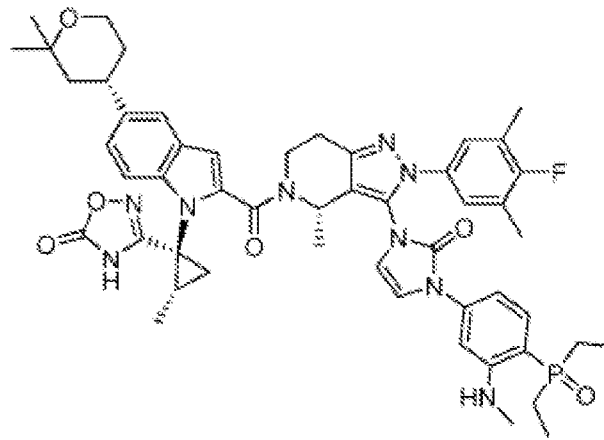
30

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 146b**)

35

40

45



50

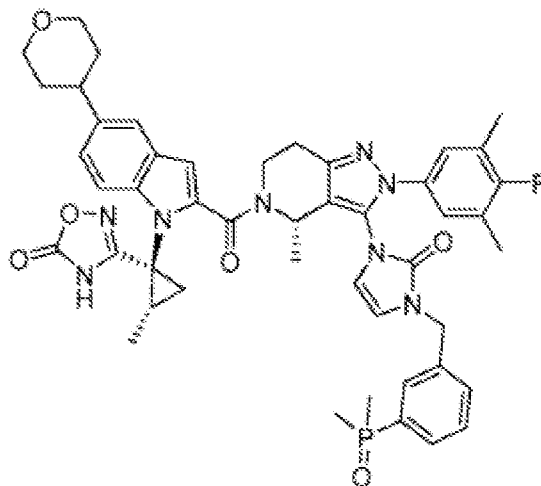
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.59 (br. s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.15 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.86 (br. s, 4H), 5.55 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 3.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.56 (br. s, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.72 (br. s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.88-1.96 (m, 4H), 1.51-1.77 (m, 7H), 1.44 (br. s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (br. s, 3H), 0.95-1.10 (m, 6H). LC-MS: m/z 944.4 (M+H)⁺

55

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(dimetilfosforil)benzil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 147a**)

60

65



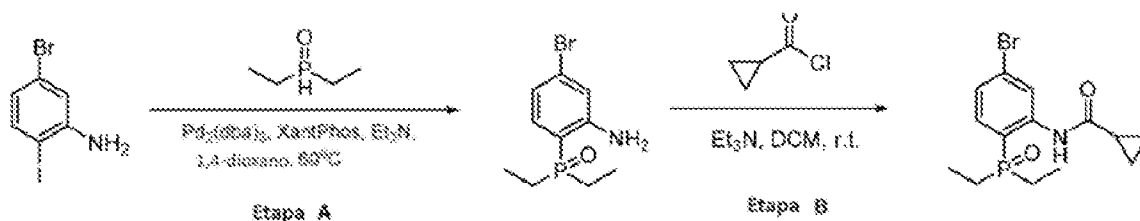
5
10
15
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°C) δ 11.56 (br. s, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 2H), 7.08 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.87 (br. s, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 6.59 (br. s, 1H), 5.50 (br. s, 1H), 4.82 (br. s, 2H), 4.43 (br. s, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 3H), 2.83-2.91 (m, 2H), 2.16 (d, $J=0.8$ Hz, 6H), 1.72-1.77 (m, 6H), 1.61-1.65 (m, 8H), 1.36 (br. s, 3H), 1.17 (br. s, 3H). LCMS: $m/z=873.3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

Ejemplo 3: Síntesis de N-(2-(dietilfosforil)-5-(3-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-5-(1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indole-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)fenil)ciclopropanocarboxamida (Compuesto 115a)

30

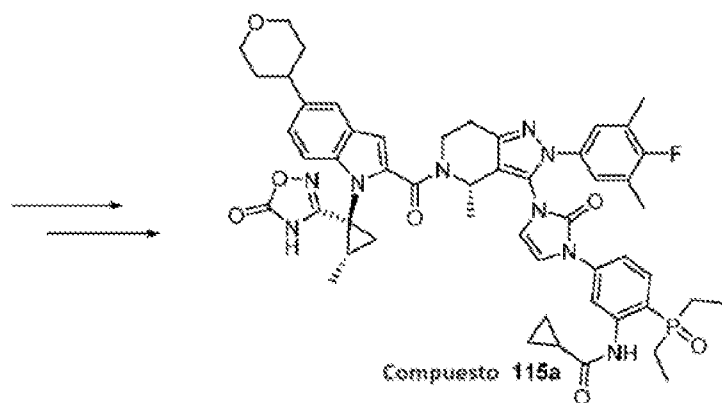


35
40

45

50

55



Compuesto 115a

Etapa A: Óxido de (2-amino-4-bromofenil)dietilfosfina

A una solución de 5-bromo-2-iodoanilina (1,00 g, 3,36 mmol) en dioxano (10 mL) se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (154 mg, 0,168 mmol), Xantphos (194 mg, 0,336 mmol), TEA (680 mg, 6,71 mmol) y óxido de dietilfosfina (356 mg, 3,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyendo con $\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$) para obtener el compuesto base (2-amino-4-bromofenil)óxido de dietilfosfina como aceite marrón (1,10 g, sobrepeso, rendimiento del 100%).

65

LC-MS: m/z 276.0, 278.0 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.75-6.81 (m, 3H), 5.63 (br. s, 2H), 1.84-2.01 (m, 4H), 1.12-1.20 (m, 6H).

Etapa B: N-(5-bromo-2-(dietilfosforil)fenil)ciclopropanocarboxamida

A una solución de óxido de (2-amino-4-bromofenil)dietilfosfina (200 mg, 0,730 mmol) en DCM (5 mL) se añadieron TEA (221 mg, 2,19 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (114 mg, 1,09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua (15 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3×15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyendo con PE/EA=1/2) para obtener el compuesto base N-(5-bromo-2-(dietilfosforil)fenil)ciclopropanocarboxamida como aceite amarillo (120 mg, 48% de rendimiento).

LC-MS: m/z 344.0, 346.0 (M+H)⁺.

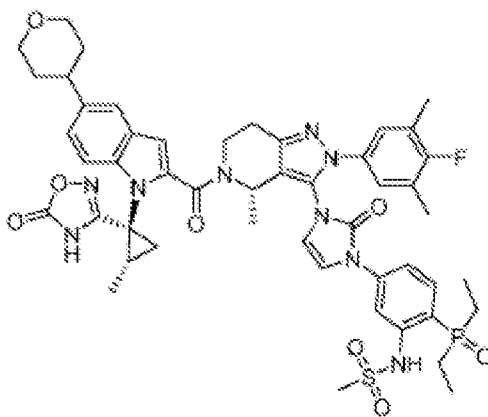
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.85 (s, 1H), 8.94-8.96 (m, 1H), 7.20 (dt, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 4H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.14-1.22 (m, 6H), 1.04-1.08 (m, 2H), 0.82-0.87 (m, 2H).

N-(2-(dietilfosforil)-5-(3-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-5-(1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indole-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)fenil)ciclopropanocarboxamida (**Compuesto 115a**) se sintetizó siguiendo los métodos descritos en el **Ejemplo 2**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 80° C.) δ 12.01 (s, 1H), 11.59 (br. s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.27 (dd, J=5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00-7.25 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 5.56 (br. s, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 3.97-3.99 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 3H), 3.12-3.14 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 2H), 2.22 (d, J=2.0 Hz, 6H), 2.01-2.11 (m, 4H), 1.72-1.78 (m, 6H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.43 (br. s, 3H), 1.17-1.27 (m, 3H), 1.02-1.10 (m, 6H), 0.84-0.91 (m, 4H). LC-MS: m/z 970.4 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto se sintetizó utilizando métodos similares a los descritos en el **Ejemplo 2** para el **Compuesto 115a**.

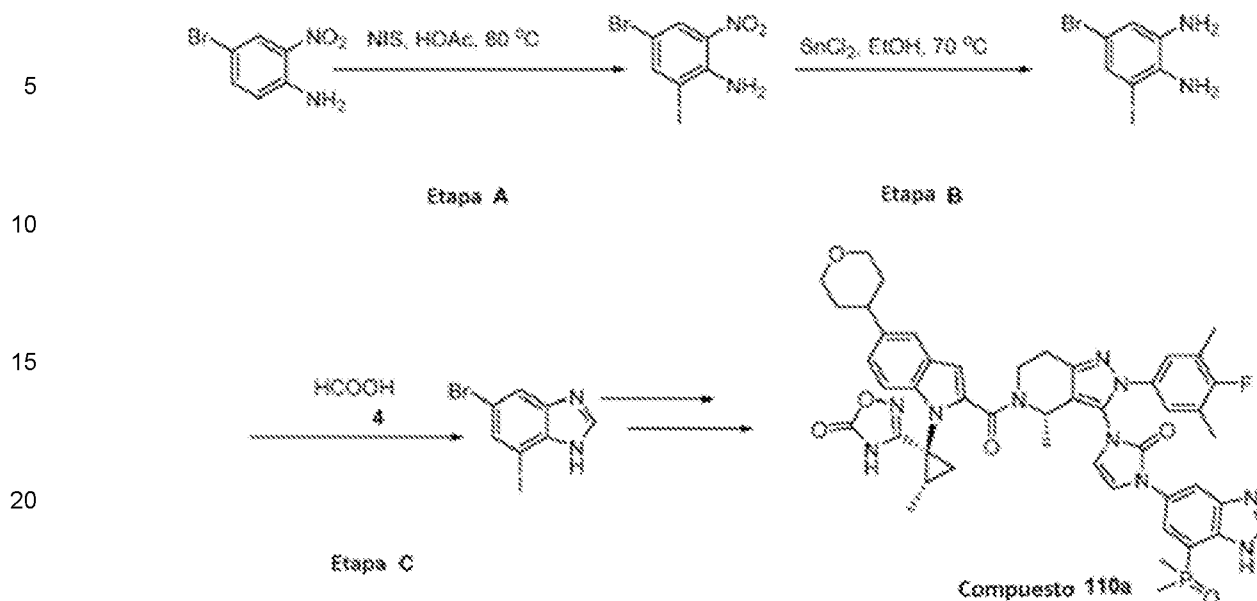
N-(2-(dietilfosforil)-5-(3-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-5-(1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indole-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)fenil)metanosulfonamida (**Compuesto 116a**)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.51-11.62 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.15-7.16 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 5.56 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.46-3.52 (m, 3H), 2.99-3.20 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.22 (d, J=2.0 Hz, 6H), 2.04-2.12 (m, 5H), 1.65-1.77 (m, 8H), 1.44 (br. s, 3H), 1.18 (br. s, 3H), 1.00-1.10 (m, 6H). LC-MS: m/z 980.3 (M+H)⁺

Ejemplo 4

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(dietilfosforil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 110a**)



25 **Etapa A: 4-bromo-2-iodo-6-nitroaniline**

30 A una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (4,40 g, 20,2 mmol) en AcOH (30 mL) se añadió NIS (8,80 g, 40,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80° C. durante 2 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con DCM (3×50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyendo con PE/EtOAc=5/1) para obtener el compuesto base 4-bromo-2-yodo-6-nitroanilina como sólido amarillo (6,00 g, 88% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H).

35 **Etapa B: 5-bromo-3-iodobenzene-1,2-diamine**

40 A una solución de 4-bromo-2-iodo-6-nitroanilina (3,00 g, 8,70 mmol) en EtOH (30 mL) se añadió SnCl₂ (6,00 g, 43,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua (10 mL) y apareció un sólido amarillo. La mezcla se filtró y la torta filtrada se secó para dar 5-bromo-3-yodobenceno-1,2-diamina como sólido amarillo (2,60 g, crudo). El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z 312.8, 314.8 (M+H)⁺

45 **Etapa C: 5-bromo-7-iodo-1H-benzo[d]imidazol**

Una solución de 5-bromo-3-iodobenceno-1,2-diamina (3,50 g, 11,2 mmol) en HCOOH (20 mL) se agitó a 100° C. durante 3 horas bajo atmósfera de N₂. La reacción se concentró para eliminar el exceso de HCOOH. A continuación se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de sílice para obtener el compuesto base 5-bromo-7-iodo-1H-benzo[d]imidazol crudo como sólido amarillo (2,60 g, 72% de rendimiento). LC-MS: m/z 322.8, 324.8 (M+H)⁺

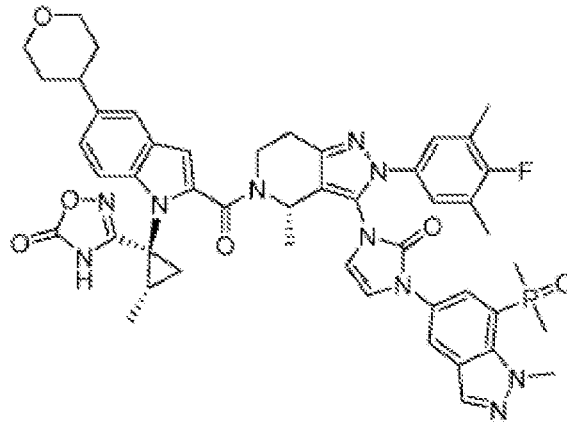
50 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(dimetilfosforil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 110a**) se sintetizó utilizando los métodos descritos en el **Ejemplo 2**.

55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (br. s, 1H), 8.10-8.46 (m, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 4H), 6.85-6.88 (m, 3H), 5.59 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.96-3.98 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.02-3.11 (m, 1H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.83-1.74 (m, 13H), 1.47 (s, 3H), 1.10-1.25 (m, 3H). LC-MS: m/z 450.6 (M/2+H)⁺

60 El siguiente compuesto se sintetizó utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 4** para el **Compuesto 110a**.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(dimetilfosforil)-1-metil-1H-indazol-5-ilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 112a**)

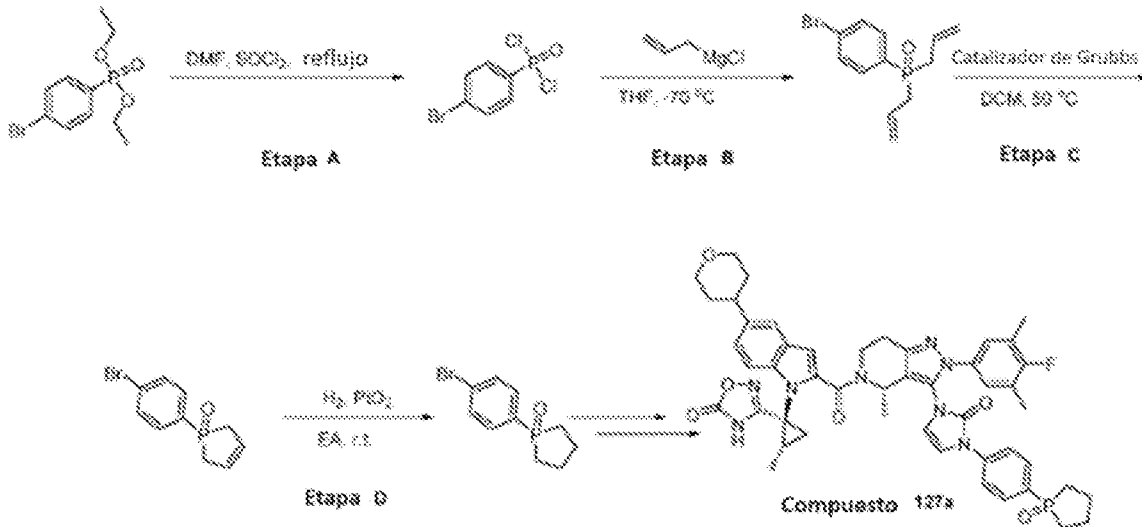
65



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 7.81 (d, J=15.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.88 (br. s, 2H), 5.60-5.63 (m, 1H), 4.53 (s, 3H), 4.46-4.58 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.02-3.07 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 2H), 2.23 (d, J=1.6 Hz, 6H), 1.62-2.00 (m, 13H), 1.47 (br. s, 3H), 1.17 (br. s, 3H).
LC-MS: m/z 913.4 (M+H)⁺

Ejemplo 5

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(3-(4-(1-oxidofosfolan-1-ilo)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 127a**)



Etapa A: dicloruro (4-bromofenil)fosfónico

A una mezcla de (4-bromofenil)fosfonato de dietilo (4,00 g, 13,6 mmol) y DMF (948 mg, 13,0 mmol) se añadió cloruro de tionilo (49,2 g, 413 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó *al vacío* para obtener dicloruro fosfónico (4-bromofenil)crudo como aceite amarillo (3,88 g), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa B: óxido de dialil(4-bromofenil)fosfina

A una disolución de dicloruro (4-bromofenil)fosfónico (3,88 g) en THF seco (10 mL) a -70° C. se añadió cloruro de alilmagnesio (1,0 M en THF, 42,6 mL, 42,6 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -70° C. durante 1,5 horas. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se extinguió con solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL) a -70° C. Después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3×30 mL). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de sílice (eluyendo con PE/EtOAc=1/3) para obtener el compuesto base óxido de dialil(4-bromofenil)fosfina como sólido amarillo (1,80 g, 46% de rendimiento en dos pasos).

LC-MS: m/z 285.2, 287.0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72-7.75 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H), 5.58-5.70 (m, 2H), 5.06-5.10 (m, 4H), 2.82-2.98 (m, 4H).

Etapa C: 1-(4-bromofenil)-2,5-dihidrofosfol 1-óxido

A una disolución de óxido de dialil(4-bromofenil)fosfina (400 mg, 1,58 mmol) en diclorometano (40 mL) se añadió catalizador Grubbs (2^a generación, 70,0 mg, 0,08 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h bajo atmósfera de Ar. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó con cromatografía en columna de sílice (eluyendo con PE/EA/metanol=1/4/0.1) para obtener el compuesto base 1-(4-bromofenil)-2,5-dihidrofosfol 1-óxido como un sólido blanco pálido (154 mg, 38% de rendimiento).

LC-MS: m/z 257.0, 259.0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.64 (dd, J=10.8, 8.4 Hz, 2H), 6.03 (d, J=28.8 Hz, 2H), 2.60-2.77 (m, 4H).

Etapa D: 1-(4-bromofenil)fosfolano 1-óxido

A una disolución de 1-(4-bromofenil)-2,5-dihidrofosfol 1-óxido (154 mg, 0,600 mmol) en EtOAc (8 mL) se añadió dióxido de platino (15,0 mg, 0,0660 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ durante 4 horas. La LCMS mostró que la reacción se había completado. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de sílice (eluyendo con PE/EA/metanol=1/4/0,2) para obtener el compuesto base 1-(4-bromofenil)fosfolano 1-óxido como sólido blanco pálido (107 mg, 69% de rendimiento).

LC-MS: m/z 259.0, 261.0 (M+H)⁺.

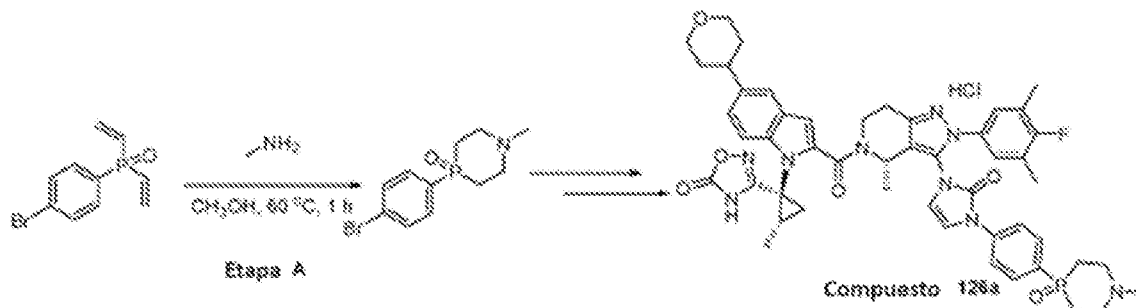
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.73-7.76 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 2H), 1.93-2.07 (m, 4H), 1.77-1.90 (m, 4H).

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(3-(4-(1-oxidofosfolan-1-ilo)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 127a**) se sintetizó utilizando los métodos descritos en el **Ejemplo 2**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.58 (br. s, 1H), 7.81 (br. s, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.88 (br. s, 2H), 5.55 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 1), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.45-3.65 (m, 3H), 3.18-3.24 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.21 (d, J=2.0 Hz, 6H), 1.60-2.08 (m, 15H), 1.44 (d, J=4.8 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H). LC-MS: m/z 885.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(3-(4-(1-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-4-ilo)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona sal HCl (**Compuesto 126a**)



Etapa A: 4-óxido de 4-(4-bromofenil)-1-metil-1,4-azafosfinano

A una disolución de óxido de (4-bromofenil)divinilfosfina (585 mg, 2,28 mmol) en metanol (10 mL) se añadió metanamina (0,98 M en metanol, 2,79 mL, 2,74 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 60° C. durante 1 hora. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó con cromatografía en columna de sílice (eluyendo con DCM/metanol=10/1) para obtener el compuesto base 4-(4-bromofenil)-1-metil-1,4-azafosfinano 4-óxido como sólido amarillo (278 mg, rendimiento del 42%).

LC-MS: m/z 288.0, 290.0 (M+H)⁺.

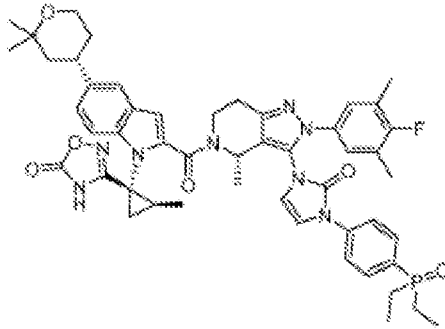
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72-7.77 (m, 4H), 2.68-2.78 (m, 4H), 2.19-2.29 (m, 5H), 1.84-1.99 (m, 2H).

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(3-(4-(1-metil-4-oxido-1,4-azaphosphinan-4-ilo)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona sal HCl (**Compuesto 126a**) se sintetizó utilizando los métodos descritos en el **Ejemplo 2**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.62 (br. s, 2H), 7.92 (br. s, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (br. s, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 5.56 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.59-3.81 (m, 4H), 3.43-3.52 (m, 3H), 3.00-3.40 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 7H), 2.21-2.32 (m, 8H), 1.65-1.77 (m, 7H), 1.43 (br. s, 3H), 1.17 (br. s, 3H). LC-MS: m/z 914.4 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando métodos similares a los descritos en el **Ejemplo 2** para el **Compuesto 121a**.

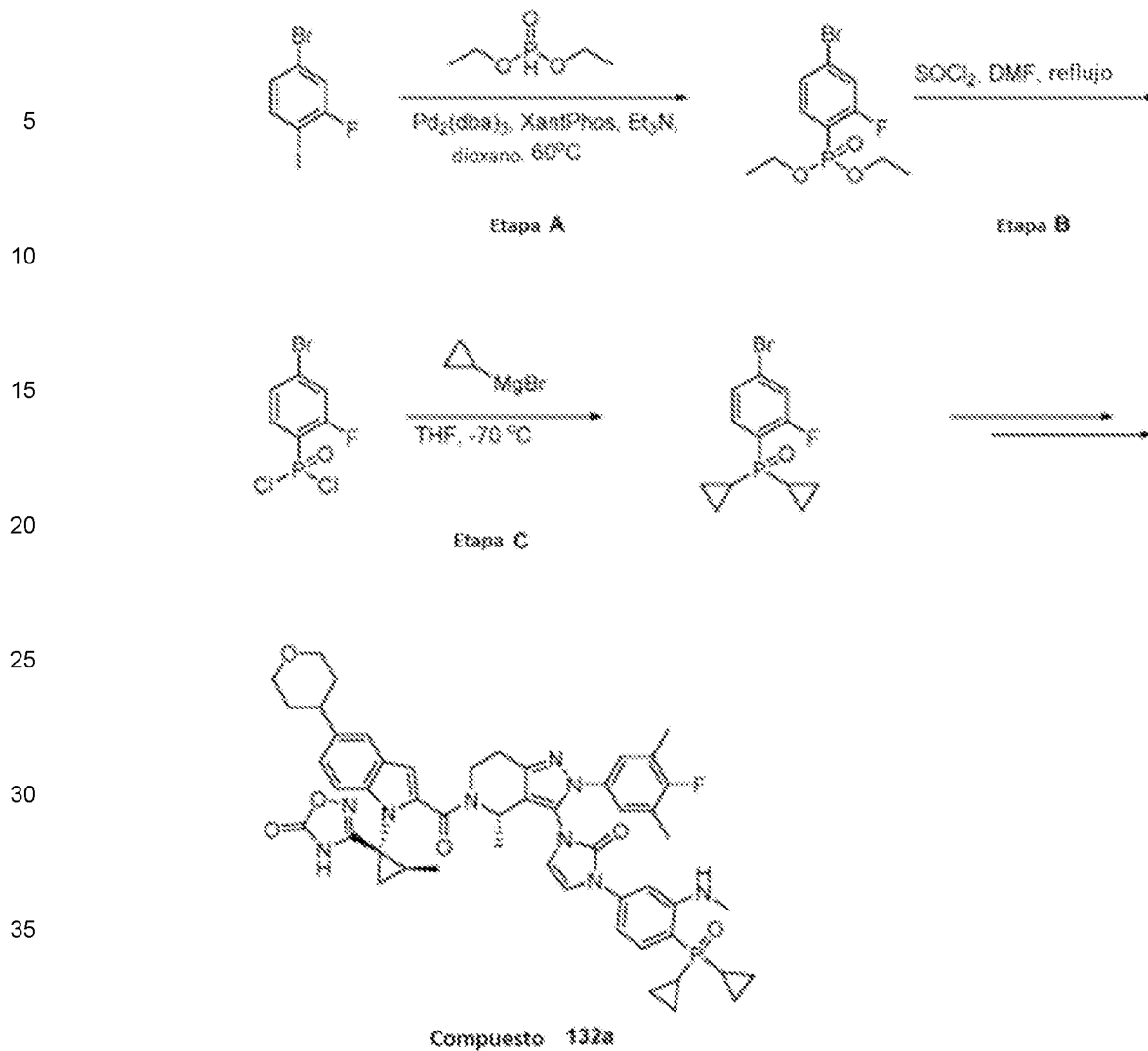
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (Compuesto 130b)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.47 (br. s, 1H), 7.79-7.80 (br. s, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.91 (br. s, 1H), 6.85 (br. s, 1H), 5.57 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.56 (br. s, 1H), 2.96-3.04 (m, 2H), 2.82-2.95 (m, 1H), 2.22 (d, J=1.6 Hz, 6H), 1.82-2.04 (m, 4H), 1.52-1.76 (m, 7H), 1.35-1.50 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 3H), 1.18-1.21 (m, 6H), 0.92-1.05 (m, 6H). LC-MS: m/z 915.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dicropropilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 132a**)



Etapa A: (4-bromo-2-fluorofenil)fosfonato de dietilo

La mezcla de 4-bromo-2-fluoro-1-iodobenceno (2,02 g, 6,70 mmol), fosfonato de dietilo (1,11 g, 8,04 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (311 mg, 0,34 mmol), XantPhos (388 mg, 0,67 mmol) y trietilamina (1,36 g, 13,4 mmol) en 1,4-dioxano (27 mL) se agitó a 60°C . durante una noche bajo atmósfera de Argón. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=2/1) para obtener el compuesto base dietil (4-bromo-2-fluorofenil)fosfonato como un aceite amarillo (1,40 g, 67% de rendimiento).
LC-MS: m/z 311.0, 313.0 (M+H)⁺.

Etapa B: dicloruro (4-bromo-2-fluorofenil)fosfónico

A una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)fosfonato de dietilo (1,40 g, 4,50 mmol) en cloruro de tionilo (49,2 g, 414 mmol) se añadió DMF seco (1,42 g, 19,4 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas. La mezcla se concentró y se secó al vacío para obtener dicloruro de (4-bromo-2-fluorofenil)fosfónico como aceite incoloro (1,50 g, crudo), que se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa C: óxido de (4-bromo-2-fluorofenil)diciclopropilfosfina

A una mezcla de dicloruro (4-bromo-2-fluorofenil)fosfónico (1,50 g, crudo) en THF seco (10 mL) a -70°C . se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (2,0 M en THF, 5,13 mL, 10,3 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -70°C . durante 2 horas. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se extinguió con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL) a -70°C . Después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3×50 mL). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de sílice (eluyendo con PE/EtOAc=1/2) para obtener el compuesto base (4-bromo-2-fluorofenil)óxido de diciclopropilfosfina como sólido amarillo (420 mg, 27% de rendimiento).

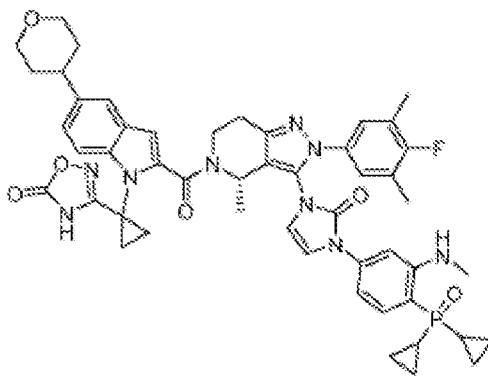
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.75 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 1.15-1.24 (m, 2H), 1.01-1.12 (m, 2H), 0.71-0.97 (m, 6H).

5 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(d ciclopropilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 132a**) se sintetizó utilizando los métodos descritos en el **Ejemplo 2**.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ: 10.95 (br. s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.13 (d, J=5.6 Hz, 2H), 6.82-6.84 (m, 3H), 5.54 (br. s, 1H), 4.41 (br. s, 1H), 3.96 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.44-3.50 (m, 3H), 2.81-2.89 (m, 3H), 2.62-2.78 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.62-1.74 (m, 7H), 1.40 (br. s, 3H), 1.17-1.25 (m, 5H), 0.71-0.93 (m, 6H), 0.57-0.70 (m, 2H). LC-MS: m/z 940.4 (M+H)⁺.

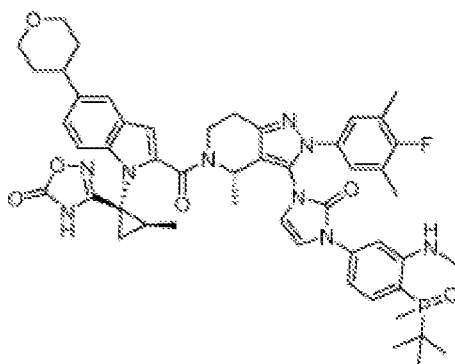
15 Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando métodos similares a los descritos en el **Ejemplo 2** para el **Compuesto 121a**.

20 (S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-(d ciclopropilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 148a**)



35 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 7.45-7.50 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 3H), 7.13 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.51 (br. s, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 3.96 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.43-3.51 (m, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.65-1.73 (m, 6H), 1.40-1.55 (br. s, 1H), 1.35 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.15-1.30 (m, 3H), 0.72-0.92 (m, 6H), 0.58-0.69 (m, 2H). LC-MS: m/z 926.4 (M+H)⁺

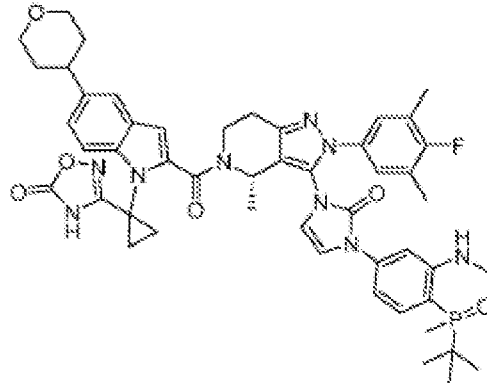
40 3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(tert-butyl(metil)fosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 131a**)



50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.57 (br. s, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.14-7.26 (m, 5H), 6.87 (br. s, 4H), 5.56 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.46-3.57 (m, 3H), 2.83-2.91 (m, 3H), 2.72 (br. s, 3H), 2.22 (d, J=-2.0 Hz, 6H), 1.64-1.75 (m, 10H), 1.45 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (d, J=14.4 Hz, 9H). LCMS: m/z=930.4 (M+H)⁺.

60 3-(1-(2-((4S)-3-(3-(4-(tert-butyl(metil)fosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indol-1-

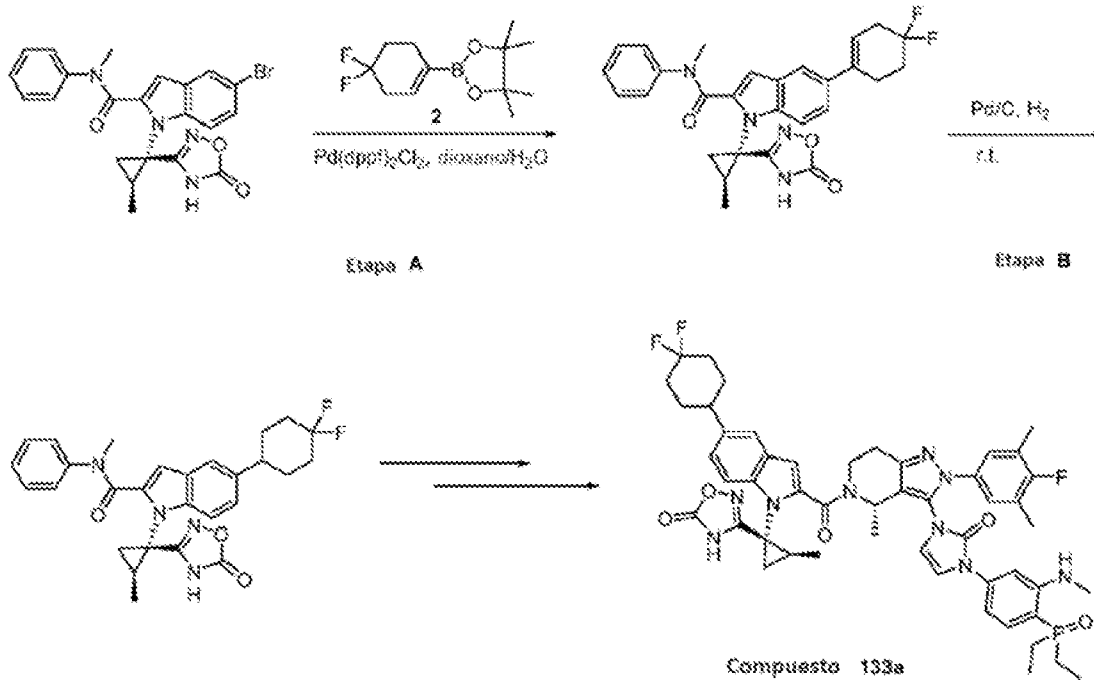
ilo)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 149a**)



¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.76 (br. s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.14H-7.26 (m, 5H), 6.79-6.87 (m, 4H), 5.54 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 3H), 2.83-2.91 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.22 (d, J=1.6 Hz, 6H), 1.69-1.82 (m, 10H), 1.52-1.54 (m, 1H), 1.39 (d, J=-6.4 Hz, 3H), 1.08 (d, J=11.8 Hz, 9H). LCMS: m/z=916.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(4,4-difluorociclohexil)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 133a**)



Etapas A: 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-ilo)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-1H-indole-2-carboxamida

A una solución de 5-bromo-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida (400 mg, 0.86 mmol) y 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-ilo)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (629,4 mg, 2,58 mmol) en dioxano/H₂O=5/1 (20 mL) se añadió K₂CO₃ (237 mg, 1,72 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (70,1 mg, 0,0860 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80° C. durante 16 horas bajo atmósfera de N₂. La solución de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice con PE/EA=3/1 a 2/1 para proporcionar 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-ilo)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida como una cola amarilla (360 mg, 83% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.19 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 5H), 7.15 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.64-2.71 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.92 (t, J=7.2 Hz, 1H), 1.78-1.83 (m, 2H), 1.48 (dd, J=9.2, 6.8 Hz, 1H), 1.28 (d, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS: m/z

505.2 (M+H)⁺.

Etapa B: 5-(4,4-difluorociclohexil)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida

5

A una solución de 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-ilo)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida (360 mg, 0,71 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió Pd/C (10%, 64 mg) a temperatura ambiente bajo Ar. A continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo H₂. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por pre-HPLC (HCOOH/CH₃CN/H₂O) para dar 5-(4,4-difluorociclohexil)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida como sólido blanco (50 mg, 14% de rendimiento).

10

LC-MS: m/z 507.2 (M+H)⁺.

15

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(4,4-difluorociclohexil)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 133a**) se sintetizó usando los métodos descritos en el **Ejemplo 2**.

20

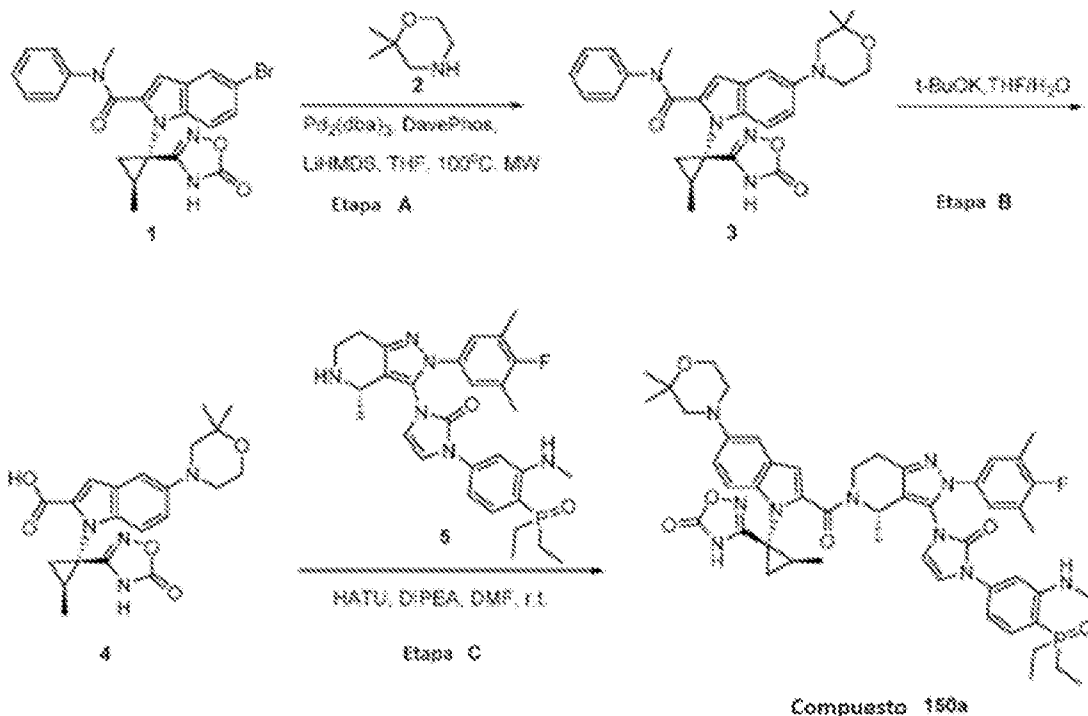
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.57 (br. s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.12-7.25 (m, 5H), 6.84 (br. s, 4H), 5.55 (br. s, 1H), 4.43 (br. s, 1H), 3.54 (br. s, 1H), 3.17 (br. s, 1H), 2.70-2.89 (m, 5H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.86-2.12 (m, 10H), 1.62-1.78 (m, 5H), 1.35-1.50 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 3H), 1.01 (dt, J=7.6, 16.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 950.4 (M+H)⁺.

25

EJEMPLO 9:

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(2,2-dimetilmorfolino)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (**Compuesto 150a**)

30



40

45

50

55

Etapa A: 5-(2,2-dimetilmorfolino)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida

60

A la mezcla de 5-bromo-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-1H-indole-2-carboxamida (585 mg, 1,25 mmol), 2,2-dimetilmorfolina (173 mg, 1,50 mmol), Pd₂(dba)₃ (115 mg, 0,13 mmol) y Davefos (98 mg, 0,25 mmol) en THF (20 mL) se añadió LiHMDS (2,8 mL, 2,75 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100° C. mediante irradiación de microondas durante 4 horas. A la mezcla se añadió HCl 1M (10 mL) y se extrajo con EA (30 mL). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ aq saturado (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash (eluyendo con DCM/MeOH=60/1) para obtener el

65

compuesto base 5-(2,2-dimetilmorfolino)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida como sólido amarillo (341 mg, 54% de rendimiento).

LC-MS: m/z 502.2 (M+H)⁺

5

Etapla B: ácido 5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-1H-indole-2-carboxílico

A una solución de 5-(2,2-dimetilmorfolino)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida (341 mg, 0,68 mmol) en THE (16 mL) se añadió t-BuOK (2,3 g, 20,5 mmol), seguido de H₂O (116 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y el pH se ajustó a 4-5 con una solución acuosa de HCl 1N. La mezcla se extrajo con DCM (3×20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por fase inversa para obtener el compuesto base ácido 5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-1H-indol-2-carboxílico como sólido blanco (225 mg, rendimiento del 80%).

15

LC-MS: m/z 411,2 (M-H, modo negativo)⁺.

Etapla C: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)-5-(2,2-dimetilmorfolino)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona

20

A la mezcla de (S)-1-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-3-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (118 mg, 0,210 mmol), ácido 5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)ciclopropil)-1H-indol-2-carboxílico (80 mg, 0,190 mmol) y HATU (221 mg, 0,580 mmol) en DMF (4 mL) se añadió DIEA (150 mg, 1,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla se añadió agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3×20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por prep-HPLC para obtener 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(2,2-dimetilmorfolino)-1H-indol-1-ilo)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona como sólido blanco (71.0 mg, 35% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80° C.) δ 11.58 (br. s, 1H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.07-7.21 (m, 6H), 6.83 (br. s, 3H), 6.77 (br. s, 1H), 5.50 (br. s, 1H), 4.43 (br. s, 1H), 3.74-3.82 (m, 2H), 3.54 (br. s, 2H), 2.98-3.03 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 3H), 2.71 (br. s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.85-1.96 (m, 4H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.60 (br. s, 1H), 1.42 (br. s, 3H), 1.20-1.32 (m, 7H), 1.14 (br. s, 3H), 0.95-1.07 (m, 6H). LC-MS: m/z 473.2 (M/2+H)⁺.

25

30

35 Ejemplo A: Ensayos de AMPc

Se sabe que la activación del receptor GLP-1 estimula la producción de AMP cíclico (AMPc) en las células, lo que indica un acoplamiento primario a la subunidad G_{αs} del complejo heterotrimérico de la proteína G. Las pruebas sugieren que la señalización a través de la estimulación de AMPc inducida por G_{αs} provoca la respuesta farmacológica deseada con respecto a la liberación de insulina de las células β pancreáticas.

40

Método 1: Para optimizar la actividad funcional dirigida hacia el acoplamiento G_{αs}, se utiliza una línea celular CHO-K1 desarrollada por DiscoverX que expresa de forma estable el Receptor GLP-1. Las células que expresan el receptor de GLP-1 se colocan en placas de microtitulación de 384 pocillos y se incuban durante la noche a 37 °C con un 5% de CO₂ para permitir que las células se adhieran y crezcan. A continuación, se aspira el medio de las células y se sustituye por 15 µL de solución salina equilibrada de Hanks (HBSS)/5 mM de Hepes: 0,5 mM IBMX 0,1% BSA (pH 7,4) [Tampón de estimulación]. Las células sembradas se resuspenden en tampón de estimulación y se añaden cinco microlitros (5 µL) de la suspensión a los stocks de muestra de compuestos generados previamente a una concentración final de 4× en tampón de estimulación y se dejan incubar a 37 °C durante 30 o 60 minutos.

50

Tras la incubación, la señal del ensayo se genera utilizando un trazador de AMPc marcado con quelato de europio que compite con el AMPc por los sitios de unión de un anticuerpo monoclonal específico de AMPc marcado con colorante ULight™. Cuando los anticuerpos se unen al trazador de AMPc marcado con Eu se detecta la transferencia FRET entre el quelato de Eu y los anticuerpos marcados con ULight™. El AMPc libre producido a partir de células estimuladas compite con el trazador Eu-cAMP para unirse al ULight-mAb causando una disminución de la señal TR-FRET de forma dependiente de la dosis.

55

El método para la detección de AMPc utilizando la tecnología Eu-chelate requiere la incubación con la solución del trazador Eu-cAMP+solución ULight-anti-cAMP durante una hora a temperatura ambiente. Las microplacas se leen tras la generación de la señal con un instrumento PerkinElmer Envision que utiliza la detección de señal TR-FRET. El porcentaje de actividad se calcula mediante la siguiente fórmula:

60

$$\% \text{ Actividad} = 100\% \times \left(\frac{\text{RLU media de la muestra de ensayo}}{\text{RLU media del control del vehículo}} \right) / \left(\frac{\text{RLU media del control}}{\text{RLU media del vehículo}} \right)$$

65

Método 2: Para optimizar la actividad funcional dirigida hacia el acoplamiento G_{αs}, se utiliza una línea celular CHO-K1

desarrollada por DiscoverX que expresa de forma estable el Receptor GLP-1. Las células que expresan el receptor de GLP-1 se colocan en placas de microtitulación de 384 pocillos y se incuban durante la noche a 37 °C con un 5% de CO₂ para permitir que las células se adhieran y crezcan. A continuación, se aspira el medio de las células y se sustituye por 15 µL 2:1 de solución salina equilibrada de Hanks (HBSS)/10 mM de Hepes: reactivo AMPc XS+Ab. A continuación, se añaden a las células cinco microlitros (5 µL) de stocks de muestras de compuestos generados previamente a una concentración final de 4× en tampón de ensayo y se dejan incubar a 37 °C durante 30 o 60 minutos.

Tras la incubación, la señal del ensayo se genera utilizando la complementación enzimática de fragmentos (EFC). En la EFC, la enzima B-galactosidasa se divide en dos porciones complementarias (EA y ED). El fragmento ED se fusiona con el AMPc y en el formato de ensayo compite con el AMPc endógeno para unirse a un anticuerpo específico del AMPc. La B-Gal activada se forma cuando el fragmento EA exógeno se une al ED-cAMP libre (no unido al anticuerpo específico del AMPc). Los niveles de enzima activada se detectan mediante la conversión del sustrato quimioluminiscente B-gal, que genera una señal de luminiscencia detectable y leída en una placa de microtitulación estándar.

La metodología para la detección de AMPc mediante EFC requiere la incubación con 20 µL de cóctel de lisis cAMP XS+ED/CL durante una hora, seguida de la incubación con 20 µL de reactivo cAMP XS+EA durante tres horas a temperatura ambiente. Las microplacas se leen tras la generación de la señal con un instrumento PerkinElmer Envision que utiliza detección quimioluminiscente de la señal. La actividad de los compuestos se analiza mediante la suite de análisis de datos CBIS (ChemInnovation, CA). El porcentaje de actividad se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Actividad} = 100\% \times (\text{RLU media de la muestra de ensayo} - \text{RLU media del control del vehículo}) / (\text{RLU media del control MAX} - \text{RLU media del control del vehículo})$$

Método 3: Se sabe que la activación del receptor GLP-1 estimula la producción de AMP cíclico (AMPc) en las células, lo que indica un acoplamiento primario a la subunidad G_{αs} del complejo heterotrimérico de la proteína G. Las pruebas sugieren que la señalización a través de la estimulación de AMPc inducida por G_{αs} provoca la respuesta farmacológica deseada con respecto a la liberación de insulina de las células β pancreáticas.

Para optimizar la actividad funcional dirigida hacia el acoplamiento G_{αs}, se utilizó una línea celular HEK293/CRE-Luc desarrollada por HDB que expresaba de forma estable el Receptor GLP-1. Se preparó una concentración de 200× de soluciones de trabajo de compuestos (Agilent Technologies Bravo) con dilución seriada 1/2 log en una placa Echo LDV de 384 pocillos (Labcyte, Cat #LP-0200). Se pasaron 50 nL/pocillo de concentración 200× de soluciones de trabajo de compuestos a una placa blanca de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner, Cat #784075) utilizando Labcyte ECHO550. Suspensiones celulares de 1×10⁵ células/mL HEK293/GLP1R/CRE-LUC(HD Biosciences) preparadas con tampón de ensayo [DPBS que contiene 0,5 mM IBMX(Sigma, Cat #15879) y 0,1% BSA(GENVIEW, Cat #FA016-100 g)], se añadieron 10 µL de suspensiones celulares a cada pocillo de la placa de ensayo generada previamente que ya contiene 50 nL de compuesto a una concentración de 200× utilizando ThermoFisher Multidrop Combi (1000 células/pocillo). Sellar la placa e incubar a 37° C. con 5% CO₂ durante 30 min.

Tras la incubación, se generó la señal del ensayo de AMPc utilizando el kit AMPc dynamic 2 (Cisbio). Se añadieron 5 µL de solución de trabajo de cAMP-d2 a cada pocillo, seguidos de 5 µL de solución de trabajo de anticuerpo anti-cAMP-criptato añadidos a cada pocillo utilizando ThermoFisher Multidrop Combi. Incubar a temperatura ambiente durante 1 hora protegido de la luz. Leer la fluorescencia a 665 nm y 615 nm con el lector PerkinElmer EnVision.

$$\% \text{ Actividad} = 100\% \times (\text{RLU media de la muestra de ensayo} - \text{RLU media del control del vehículo}) / (\text{RLU media del control MAX} - \text{RLU media del control del vehículo})$$

La Tabla 1 muestra la actividad biológica de los compuestos en el ensayo de estimulación del AMPc agonista del GLP-1R (EC₅₀) [nM] (Método 3)

Número de compuesto	DR de estimulación de cAMP de GLP1R: EC ₅₀ (nM)	DR de estimulación de cAMP de GLP1R: pEC ₅₀ (M)
---------------------	--	--

(continuación)

	[especie: ser humano, línea celular de ensayo: HDB]	[especie: ser humano, línea celular de ensayo: HDB]
5		
	101a	B
10	102a	A
	105a	B
	106a	A
15	107a	B
	108a	B
	109a	B
20	110a	B
	111a	A
	112a	B
25	113a	B
	114a	B
	115a	B
30	116a	B
	117a	B
35	118a	A
	119a	B
	120a	A
40	121a	A
	122a	A
	123a	B
45	124a	A
	125a	B
	126a	B
50	127a	A
	128a	A
	129a	A
55	130b	A
	131a	B
	132a	B
60	133a	B
	135a	A
	136a	B
65		

(continuación)

5	138a	A	A
	139a	A	A
	140a	D	B
	141a	A	A
10	142a	A	A
	143a	B	B
	144a	A	A
15	145a	A	A
	146a	A	A
	146b	A	A
20	147a	D	C
	148a	A	A
	149a	B	B
25	150a	B	B

Notas:

Rangos EC₅₀: A: 0 < EC₅₀ ≤ 0,1; B: 0,1 < EC₅₀ ≤ 0,2; C: 0,2 < EC₅₀ ≤ 0,5; D: 0,5 < EC₅₀ < 5
 rangos pEC₅₀: A: pEC₅₀ ≥ 10; B: 9 ≤ pEC₅₀ < 10; C: 8 ≤ pEC₅₀ < 9

Ejemplo B Estudios farmacocinéticos (PK) en ratas

Se realizó un estudio farmacocinético (PK) en ratas macho Sprague Dawley (SD) por dos vías de administración: intravenosa (IV) y/o por sonda oral (PO). Las ratas en vía IV (n=3) tuvieron libre acceso a comida y agua. Las ratas por vía oral (n=3) fueron ayunadas durante la noche y alimentadas 4 horas después de la dosis. El artículo de prueba se formuló en solución para vía IV y en solución o suspensión para vía PO, respectivamente. El día del experimento, el artículo de prueba se administró mediante inyección intravenosa (por ejemplo, en la vena dorsal del pie) (normalmente de 0,2 a 1 mg/kg y 2 mL/kg) por vía intravenosa o mediante sonda oral (normalmente de 5 a 100 mg/kg y 10 mL/kg) por vía oral, respectivamente. Se recogieron muestras de sangre mediante sangrado seriado en ~8 puntos temporales desde 0,083 hasta 24 h después de la dosis. Se recogieron aproximadamente 150 µL de sangre por punto temporal en un tubo de K₂EDTA a través de la vena caudal. Las muestras de sangre se pusieron en hielo húmedo y se centrifugaron para obtener muestras de plasma y las muestras de plasma se sometieron a LC-MS/MS para el análisis de las muestras. Los parámetros farmacocinéticos, incluidos el aclaramiento (IV), el área bajo la curva (AUC) y la biodisponibilidad oral (F %), etc., se calcularon mediante un modelo no compartimental utilizando WinNonlin.

Se ensayaron compuestos ejemplares de Fórmula (I) (por ejemplo, ciertos compuestos de Fórmula (IE)) utilizando el protocolo anterior. Los compuestos probados presentaron un aclaramiento plasmático (L/h/kg) en el intervalo de 0,20 a 1,60 (por ejemplo, entre 0,20 y 0,80 (por ejemplo, entre 0,30 y 0,50); o entre 1,00 y 1,60 (por ejemplo, entre 1,20 y 1,60)); y un volumen de distribución (L/Kg) en el intervalo de entre 0,40 y 0,70 (L/Kg).

Ejemplo C Prueba de tolerancia a la glucosa en primates no humanos (NHP)

Los monos Cynomolgus (2,5-6,0 kg) fueron alojados individualmente en jaulas de acero inoxidable durante la duración del estudio en un ambiente controlado que se ajustó para mantener una temperatura de 18-26° C. y una humedad relativa del 30-70%, con un mínimo de 10 cambios de aire/hora. Se utilizó un sistema de iluminación con control horario (luz de 7:00 a.m. a 7:00 p.m.) para proporcionar un ciclo diurno regular de 12 horas de luz y 2 horas de oscuridad. A los monos se les proporcionaron 3 comidas al día consistentes en 100 g de dieta normal patentada por la mañana 9:00-10:00, una fruta normal (150 g) por la tarde 14:00-15:00, y 100 g de dieta normal patentada por la tarde 16:00-17:00. Se suministró agua potable ad libitum. A todos los animales se les realizó una IVGTT basal y, a continuación, los animales seleccionados se asignaron a grupos preestablecidos en función del AUC de insulina de la IVGTT basal y de su peso corporal.

El esquema general del estudio se presenta en la siguiente tabla:

65	Día:	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Fase de aclimatación							Fase de tratamiento									

5 Antes del inicio del estudio, los animales fueron aclimatados durante 1 semana. El día 1, todos los animales recibieron una dosis de vehículo mediante inyección intravenosa durante 5 minutos antes de la administración intravenosa de glucosa. El día 9, todos los animales recibieron una dosis de vehículo o de compuesto mediante inyección intravenosa durante 5 minutos antes de la administración intravenosa de glucosa.

10 La IVGTT se realizó el día 1 y el día 9, respectivamente. Los animales ayunados durante la noche fueron anestesiados (Zoletil 50, por vía intramuscular, dosis inicial de 5 mg/kg, y luego dosis de mantenimiento a 2,5-5 mg/kg en caso necesario).

15 5 min después de la dosificación del compuesto o del vehículo, se inyectó por vía intravenosa a los animales glucosa al 50% a una dosis de 0,5 g/kg (1 mL/kg) durante 30 segundos a través de la vena safena o de la vena periférica correspondiente. Las muestras de sangre total (1,2 ml) se recogieron en tubos EDTA-K2 de una vena periférica en los siguientes puntos temporales: -6 (antes de la dosificación del compuesto) y 1, 3, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos después de la provocación con glucosa.

20 Las muestras de sangre recolectadas se almacenaron bajo hielo húmedo y luego se centrifugaron a 3500 rpm, 4° C. durante 10 min en un lapso de 60 min. Las muestras de plasma recogidas (0,5 mL cada una) se almacenaron en un congelador ajustado para mantener -80° C. hasta el análisis de glucosa, insulina y péptido C.

25 Para los grupos de compuestos de prueba, se recogió aproximadamente 1,0 mL de sangre total en tubos EDTA-K2 de la vena safena o cefálica en cada punto temporal del IVGTT el día 9. Las muestras de sangre recogidas se mantuvieron en hielo húmedo hasta la centrifugación. El plasma se separó por centrifugación a 3500 rpm, 4° C. durante 10 minutos en los 60 minutos siguientes a la recogida. El análisis estadístico de los datos se realizó con GraphPad Prism (versión 9, GraphPad Software Inc, La Jolla, CA).

30 Se ensayaron compuestos ejemplares de Fórmula (I) (por ejemplo, ciertos compuestos de Fórmula (IE)) utilizando el protocolo anterior. Específicamente, un compuesto de prueba se inyectó iv en NHPs sanos a la dosis seleccionada de 0,03 a 0,30 mg/kg (por ejemplo, dosificado a 0,05 mg/kg). Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, se indujo una secreción de insulina de 2,0 a 6,0 veces (p. ej., de 3,0 a 5,0 veces) en ivGTT, y se observó un aumento del 10% al 40% (p. ej., del 30% al 40%) en la tasa de eliminación de glucosa.

35 OTRAS REALIZACIONES

40 Debe entenderse que, si bien la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del ámbito de las reivindicaciones siguientes.

45

50

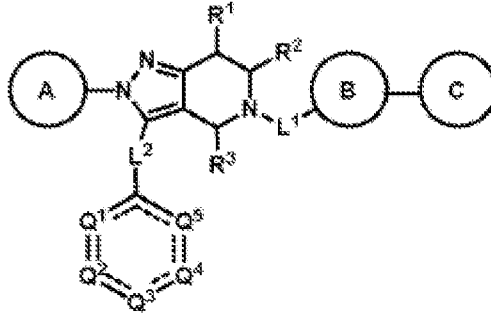
55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto de fórmula (I):



Formulá (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en el que:

Q¹, Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ se definen según (AA) o (BB) a continuación:

(AA)

Q¹ y Q⁵ se seleccionan independientemente del grupo formado por N, CH y CR^{QA};

Q², Q³, y Q⁴ se seleccionan independientemente del grupo formado por N, CH, CR^{QA} y CR^{QB}, siempre que al menos uno de Q², Q³, y Q⁴ sea CR^{QB};

cada --- es un enlace sencillo o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q¹-Q⁵ sea aromático;

(BB)

Q¹ es un enlace;

Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ se seleccionan independientemente del grupo formado por O, S, N, NH, NR, CH, CR^{QA}, y CR^{QB}, siempre que al menos uno de Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ sea CR^{QB};

cada --- es un enlace sencillo o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q³-Q⁵ sea aromático;

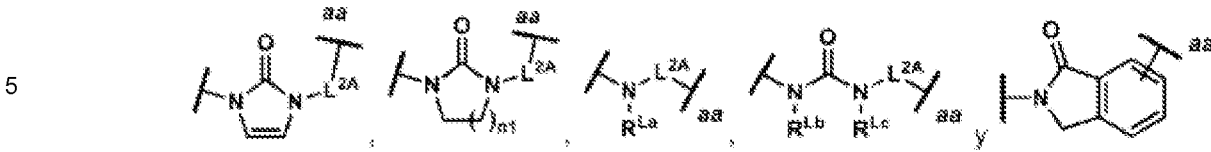
CR^{QB} es P(=O)R^aR^b, donde R^a and R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halo; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ y halo; y arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C₁₋₃ seleccionados independientemente; o

R^a y R^b tomados junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido forman un anillo que incluye de 5-8 átomos de anillo, en el que de 0-2 átomos de anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) son heteroátomos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alquilo C₁₋₆ seleccionado de forma independiente;

cada R^{QA} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (a) halo; (b) ciano; (c) OH; (d) -NR^cR^d; (e) C(=O)NR^cR^d; (f) S(=O)₀₋₂R^e; (g) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente; (h) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo y alcoxi C₁₋₆; i) heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo formado por alquilo C₁₋₆ y C(=O)(alquilo C₁₋₆); j) arilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con C(=O)(alquilo C₁₋₆) de 1-3 seleccionados independientemente; y k) heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con de 1-6 R^g seleccionados independientemente;

o un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el átomo al que está unido cada uno, forma un anillo que incluye de 5 a 8 átomos de anillo, en el que de 0 a 2 átomos de anillo son heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por O, N y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos R^h seleccionados independientemente;

L² se selecciona del grupo formado por:



10 donde aa representa el punto de unión al anillo que contiene Q¹-Q⁵;

n1 es un número entero comprendido entre 1-3;

15 L^{2A} es un enlace o alquileo C₁₋₁₀;

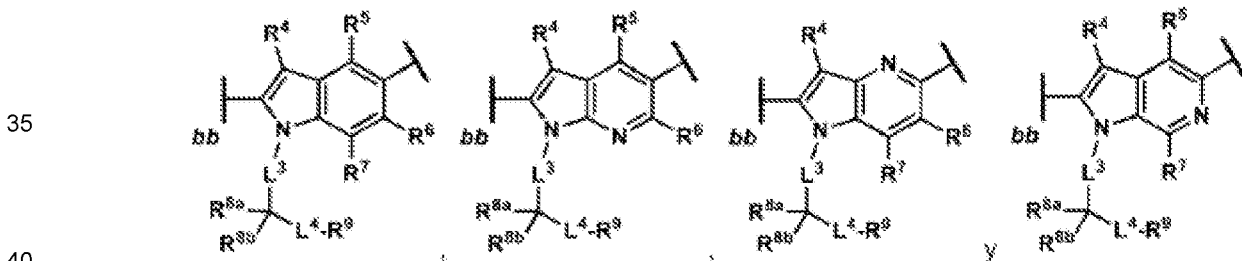
R^{1a} se selecciona del grupo formado por H, alquilo C₁₋₆ y C(=O)(alquilo C₁₋₆);
 cada uno de R^{1b} y R^{1c} se selecciona independientemente del grupo formado por H y alquilo C₁₋₆;

20 El anillo A es un arilo C₁₋₆, un cicloalquilo C₅₋₇, un heterociclilo de 5-7 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

25 R¹, R² y R³ seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con de 1-6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, y alcoxi C₁₋₆;

L¹ se selecciona del grupo formado por: -C(=O)-, -CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₆)-, y -S(=O)₂;

30 El anillo B se selecciona del grupo formado por:



45 donde bb representa el punto de unión a L¹;

R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ se seleccionan independientemente del grupo formado por: H, halo y alquilo C₁₋₆;

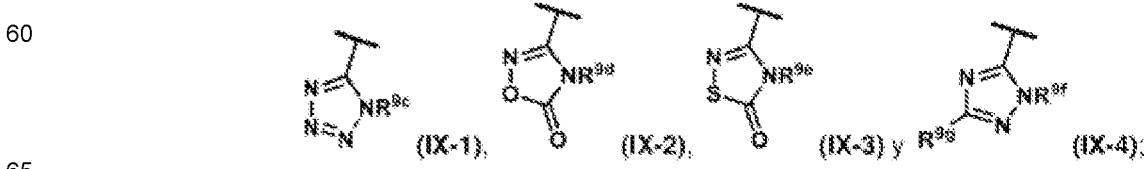
L³ es un enlace o alquileo C₁₋₃;

L⁴ es un enlace o alquileo C₁₋₅;

50 R^{8a} y R^{8b} se seleccionan independientemente del grupo formado por: H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo y cicloalquilo C₃₋₁₅; o

55 R^{8a} y R^{8b} tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que está unido cada uno forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₁₅ que está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alquilo C₁₋₆ seleccionado independientemente, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con R^f seleccionado de 1 a 6 independientemente;

R⁹ se selecciona del grupo formado por: C(=O)OH, C(=O)(alquilo OC₁₋₆), C(=O)NR^{9a}R^{9b}, (IX-1), (IX-2), (IX-3), y (IX-4):



R^{9a} es H o alquilo C₁₋₆;

R^{9b} es H o alquilo C₁₋₆, C(=O)(alquilo C₁₋₆), S(O)₀₋₂(alquilo C₁₋₆) o ciano;

5 R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, y R^{9g} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 halo y alcoxi C₁₋₆ seleccionados independientemente; y C(=O)(alquilo C₁₋₆);

El anillo C se selecciona del grupo formado por heterociclilo de 3-12 miembros; cicloalquilo C₃₋₁₅; y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca};

10 cada R^{Ca} se selecciona independientemente del grupo formado por: halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y NR^cR^d;

o un par de R^{Ca} en el mismo o en diferentes átomos del anillo, junto con el átomo o átomos del anillo a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que incluye de 3 a 8 átomos del anillo;

15 cada R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo formado por: H, alquilo C₁₋₆, C(=O)(alquilo C₁₋₆), C(=O)(cicloalquilo C₃₋₆), C(=O)O(alquilo C₁₋₆), S(O)₁₋₂(alquilo C₁₋₆), y S(O)₁₋₂(cicloalquilo C₃₋₆), donde el alquilo C₁₋₆, C(=O)(alquilo C₁₋₆), C(=O)(cicloalquilo C₃₋₆), C(=O)O(alquilo C₁₋₆), S(O)₁₋₂(alquilo C₁₋₆), y S(O)₁₋₂(cicloalquilo C₃₋₆) están cada uno opcionalmente sustituido con de 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: -OH, halo, y alcoxi C₁₋₆;

R^e es H, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

25 cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, NR^cR^d, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, y heterociclo de 3-12 miembros que está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, alquilo C₁₋₆, y heterociclo de 3-12 miembros;

30 cada R^g se selecciona independientemente del grupo formado por: alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, NR^cR^d, y heterociclilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por alquilo v y C(=O)alquilo C₁₋₆; y

cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OH, NH₂, NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, alcoxi C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃.

35 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ se definen según (AA).

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

40 (i) Q³ es CR^{QB}; y cada uno de Q¹, Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ es independientemente CH o CR^{QA}; opcionalmente donde cada uno de Q¹, Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ es CH;

u opcionalmente en el que uno de Q¹, Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ es CR^{QA}; y cada uno de los restantes Q¹, Q², Q³, Q⁴, y Q⁵ es CH; por ejemplo, en el que Q⁴ es CR^{QA}; y Q¹, Q² y Q⁵ son CH;

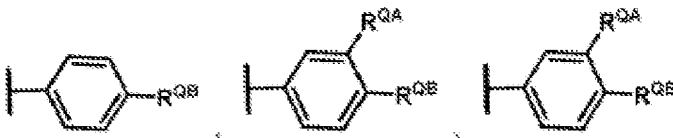
u opcionalmente en el que dos de Q¹, Q², Q⁴, y Q⁵ se seleccionan independientemente CR^{QA}; y cada uno de los restantes Q¹, Q², Q⁴, y Q⁵ es CH; o

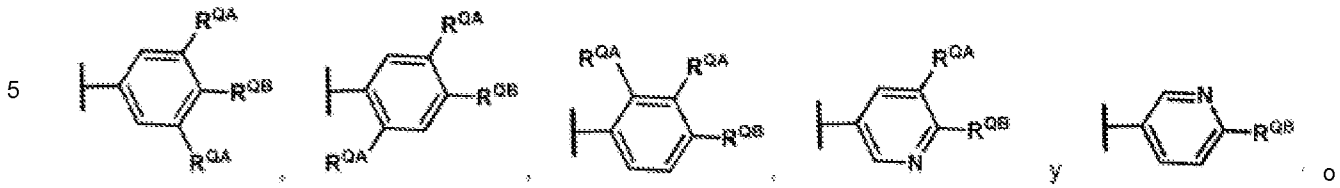
45 (ii) Q³ es CR^{QB}; uno de Q¹, Q², Q⁴, y Q⁵ es N; y cada uno de los restantes Q¹, Q², Q⁴, y Q⁵ es independientemente CH o CR^{QA};

opcionalmente donde Q⁴ es N; y/o opcionalmente donde Q¹, Q², y Q⁵ son CH;

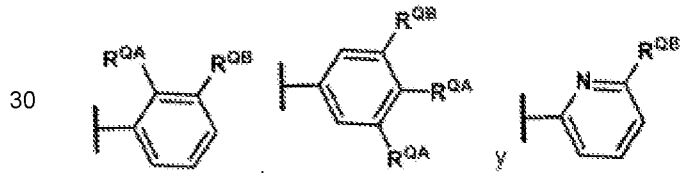
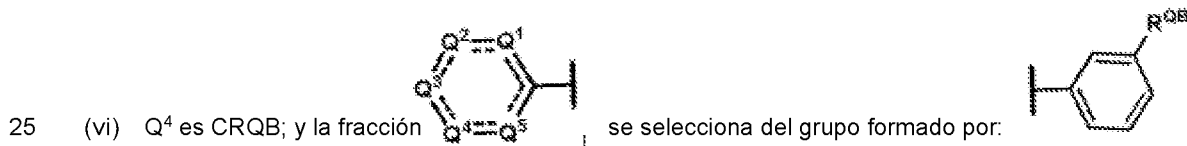


55 (iii) Q³ es CR^{QB}; y la fracción se selecciona del grupo formado por:





- (iv) Q^4 es CR^{QB} ; y cada uno de $Q^1, Q^2, Q^3,$ y Q^5 es independientemente CH o CR^{QA} ; opcionalmente, donde cada uno de $Q^1, Q^2, Q^3,$ y Q^5 es CH ; u opcionalmente en el que uno de $Q^1, Q^2, Q^3,$ y Q^5 es CR^{QA} ; y cada uno de los restantes $Q^1, Q^2, Q^3,$ y Q^5 es CH ; por ejemplo, en el que Q^5 es CR^{QA} ; y $Q^1, Q^2,$ y Q^3 son CH ;
- 15 u opcionalmente donde dos de $Q^1, Q^2, Q^3,$ y Q^5 se seleccionan independientemente CR^{QA} ; y cada uno restante de $Q^1, Q^2, Q^3,$ y Q^5 es CH ; por ejemplo, donde Q^2 y Q^3 se seleccionan independientemente CR^{QA} ; y Q^1 y Q^5 son CH ; o
- (v) Q^4 es CR^{QB} ; uno de $Q^1, Q^2, Q^3,$ y Q^5 es N ; y cada uno de los restantes $Q^1, Q^2, Q^3,$ y Q^5 es independientemente CH o CR^{QA} ; o
- 20



35 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$, en el que

- (i) R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} ; o
- (ii) R^a y R^b son independientemente alquilo C_{1-3} ;
- 40 opcionalmente, donde R^a y R^b son iguales o donde R^a y R^b son diferentes.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 parte (i), o el compuesto de la reivindicación 4 parte (ii) en el que R^a y R^b son iguales, en el que R^{QB} es $P(=O)Me_2$; o en la que R^{QB} es $P(=O)Et_2$; o donde R^{QB} es $P(=O)IPr_2$.

45

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 parte (i), o el compuesto de la reivindicación 4 parte (ii) en el que R^a y R^b son diferentes, en el que R^{QB} es $P(=O)(Me)(tBu)$.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 parte (i), en el que R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$, en el que R^a y R^b son cada uno independientemente cicloalquilo C_{3-6} ; y/o donde R^{QB} es

50



60 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que:

(i) R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$, en el que R^a y R^b junto con el átomo de fósforo al que están unidos forman un anillo que incluye de 5 a 8 átomos de anillo, en el que de 0 a 2 átomos de anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) son heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} seleccionado de 1 a 3 de forma independiente; y/o

65

(ii) R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$, donde R^a y R^b tomados junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido forman un anillo

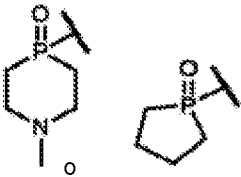
que incluye de 5-6 átomos de anillo, donde de 0-1 átomo de anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) es un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en: O, S y N, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ seleccionado de 1-2 formas independientes; y/o

5



10 (iii) R^{QB} es donde L^Q es un enlace, CH₂, O, S, NH o N(alquilo C₁₋₆); y/o

15



20 (iv) R^{QB} es

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que una ocurrencia de R^{QA} es:

(i) halo; opcionalmente, en el que una ocurrencia de R^{QA} es -F; o

(ii) OH; o

25 (iii) NR^{cR^d}; opcionalmente, donde una ocurrencia de R^{QA} es

(a) NH(alquilo C₁₋₃); o

(b) NH₂; o

(c) N(alquilo C₁₋₃)₂; o

30 (d) seleccionado del grupo que consiste en NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), NHC(=O)(cicloalquilo C₃₋₆), NHC(=O)O(alquilo C₁₋₆), NHS(O)₁₋₂(alquilo C₁₋₆), y NHS(O)₁₋₂(cicloalquilo C₃₋₆); opcionalmente, donde una ocurrencia de R^{QA} es NHC(=O)(alquilo C₁₋₃), NHC(=O)(cicloalquilo C₃₋₆), o NHS(O)₂(alquilo C₁₋₃); o

(iv) heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y C(=O)(alquilo C₁₋₆); opcionalmente en el que una ocurrencia de R^{QA} es morfolinilo; o

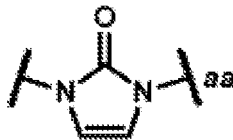
(v) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por: hidroxi, halo y C₁₋₆ alcoxi; o

(vi) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 halo seleccionados independientemente; opcionalmente donde R^{QA} es -Ome, -OCF₃, or -OCHF₂; o

(vii) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente; o

(viii) Alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃ sustituido con de 1-6 halo seleccionados independientemente, opcionalmente donde R^{QA} es metilo, -CF₃, o -CHF₂.

45 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que L² es



50

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el anillo A es

(i) arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆; o

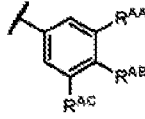
(ii) fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆; o

(iii) fenilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por halo y alquilo C₁₋₆; o

60 (iv) piridilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo formado por halo y alquilo C₁₋₆; o

65

(v)



5

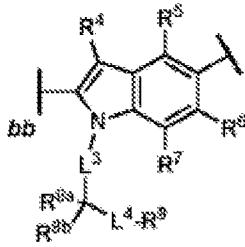
donde R^{AA}, R^{AB} y R^{AC} son independientemente halo o alquilo C₁₋₆.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que

10

- (i) R¹ y R² son H; y R³ es alquilo C₁₋₆; opcionalmente, R³ es metilo; y/o
- (ii) L¹ es C(=O); y/o
- (iii) El anillo B es

15



20

; y/o

25

- (iv) R⁴, R⁵, y R⁶ son cada uno H; y/o
- (v) R⁷ es H; y/o
- (vi) tanto L³ como L⁴ son enlaces.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R^{8a} y R^{8b} tomados junto con el átomo de carbono al que está unido cada uno forman:

30

- (i) un anillo de cicloalquilo C₃₋₈ que está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 alquilo C₁₋₆ seleccionado de forma independiente, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 R^f seleccionado de forma independiente; o
- (ii) un anillo de cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con de 1 a 2 alquilo C₁₋₆ seleccionado de forma independiente, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 R^f seleccionado de forma independiente; o
- (iii) un anillo de cicloalquilo C₃₋₄ opcionalmente sustituido con de 1-2 alquilo C₁₋₆ seleccionado de forma independiente; o

35

40



(iv)

45

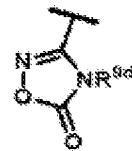


(v)

50

55

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R⁹ es

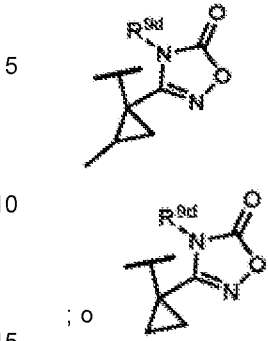


(IX-2).

60

65

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 parte (v), en el que la fracción $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ es:



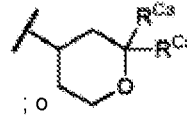
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-15, en el que R^{9d} es H.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que el anillo C es

- 20
- (i) heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente o
 - (ii) heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido por de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente, o
 - (iii) heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido por de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente, o
 - (iv) tetrahidropiraniolo que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente; o

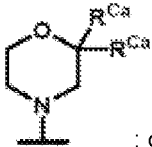
25

30 (v) seleccionado del grupo formado por:



(vi) morfolinilo que está opcionalmente sustituido con de 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente; o

35

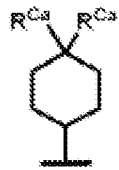


(vii) ; o

40 (viii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} , o

(ix) cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido por 1-3 R^{Ca} ; o

45



(x)

50

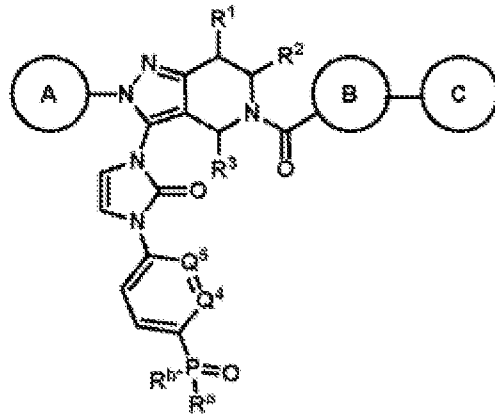
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que cada R^{Ca} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo y alquilo C_{1-6} .

55

19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (IA):

60

65



Formula (IA)

15 en el que Q^4 y Q^5 se seleccionan independientemente del grupo formado por: N, CH, y CR^{QA} ;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
opcionalmente en el que

- 20 (i) cada uno de Q^4 y Q^5 es CH; o
 (ii) Q^4 es CR^{QA} ; y Q^5 es CH; o
 (iii) Q^4 es N; y Q^5 es CR^{QA} o CH, siendo Q^5 opcionalmente CH; o
 (iv) Q^4 es CR^{QA} ; y Q^5 es CR^{QA} .

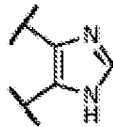
25 20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que

- (i) R^a y R^b son cada uno metilo; o
 (ii) R^a y R^b son cada uno etilo; o
 (iii) R^a y R^b son cada uno isopropilo; o
 30 (iv) R^a es metilo; y R^b es terc-butilo; o
 (v) R^a y R^b se seleccionan independientemente cicloalquilo C_{3-6} ; o
 (vi) R^a y R^b son ambos ciclopropilo.

35 21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 19-20, en el que

- (i) cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en: halo; ciano; OH; NR^cR^d ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente; alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo y alcoxi C_{1-6} ; y heterociclo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste
 40 en alquilo C_{1-6} y $C(=O)$ (alquilo C_{1-6}); o
 (ii) cada R^{QA} se selecciona del grupo formado por: -F, OH, NH_2 , NHMe, NHEt, NHiPr, $N(Me)_2$, $NHC(=O)$ (ciclopropilo), $NHS(O)_2Me$, metilo, CF_3 , CHF_2 , OMe, OCF_3 , $OCHF_2$, y morfolinilo; o
 (iii) un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, junto con el átomo al que está unido cada uno, forma un anillo que incluye de 5 a 6 átomos de anillo, en el que de 1 a 2 átomos de anillo son heteroátomos seleccionados cada uno
 45 independientemente del grupo formado por O, N y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos R^h seleccionados independientemente; o
 (iv) un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, junto con el átomo al que está unido cada uno de ellos forma:

50

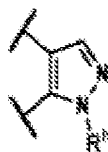


(v) ; o

55

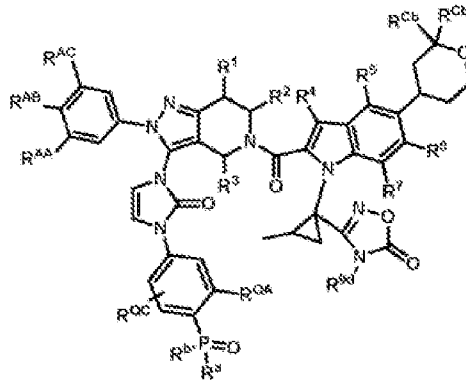
(vi) un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, junto con el átomo al que está unido cada uno forma:

60



65

22. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (ID):



Formula (ID)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:

20 R^{AA} , R^{AB} , y R^{AC} son independientemente halo o alquilo C_{1-6} ;
 R^{QC} es H o halo; y
 cada R^{Cb} se selecciona independientemente del grupo formado por H y R^{Ca} ; opcionalmente, en el que

- (i) R^1 y R^2 son H; y/o
- (ii) R^3 es alquilo C_{1-3} ; opcionalmente

en el que R^3 es metilo; y/o

- (iii) R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son H; y/o
- (iv) R^{Qd} es H; y/o
- (v) R^{AA} y R^{AC} son independientemente alquilo C_{1-6} ; opcionalmente

donde R^{AA} y R^{AC} son metilo; y/o

- (vi) R^{AB} es halo; opcionalmente, en el que R^{AB} es -F; y/o
- (vii) cada R^{Cb} es H o metilo, opcionalmente donde cada R^{Cb} es H.

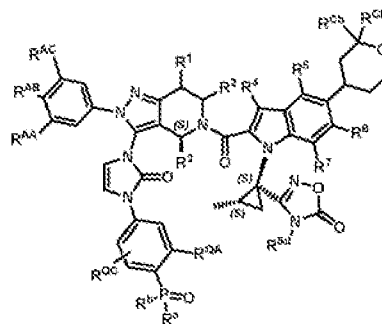
23. El compuesto de la reivindicación 22, en el que

- (i) R^a y R^b son independientemente alquilo C_{1-3} ; o
- (ii) R^a y R^b son metilo; o
- (iii) R^a y R^b son etilo; o
- (iv) R^a y R^b son isopropilo; o
- (v) R^a es metilo; y R^b es terc-butilo; o
- (vi) R^a y R^b son independientemente cicloalquilo C_{3-6} ; o
- (vii) R^a y R^b son cada uno ciclopropilo.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 22-23, en el que

- (i) R^{QA} es NR^cR^d ; opcionalmente, R^{QA} es NH (alquilo C_{1-3}); y/o
- (ii) R^{QC} es H.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 22-24, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula (S, S, S)-(ID)

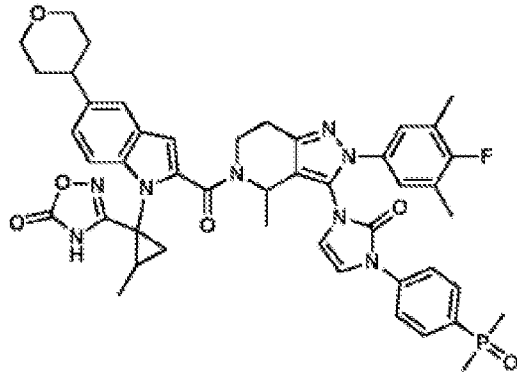


Formula (S, S, S)-(ID)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₃.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en el que el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en los compuestos:

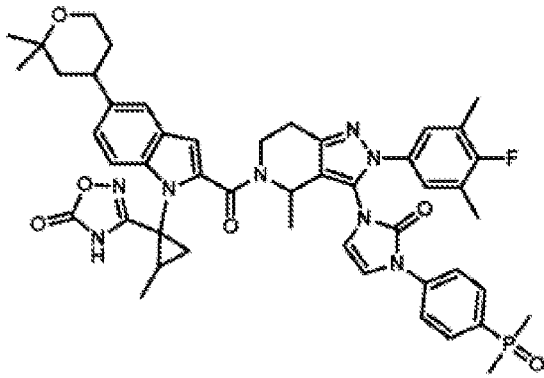
10



15

20

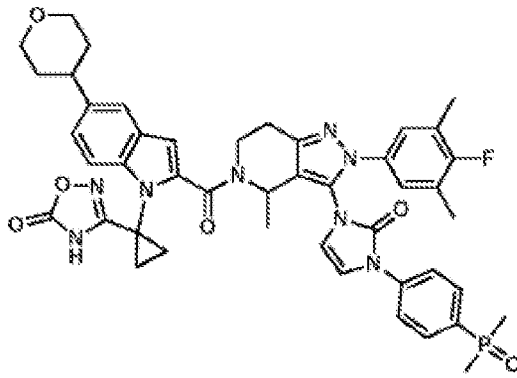
25



30

35

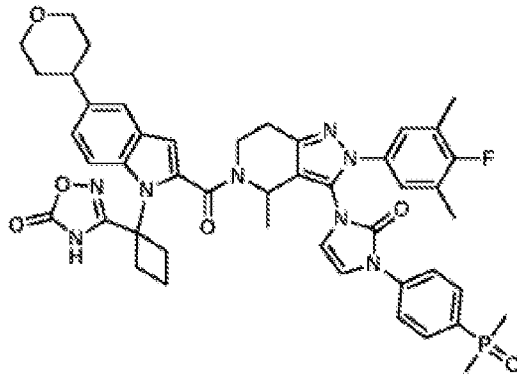
40



45

50

55



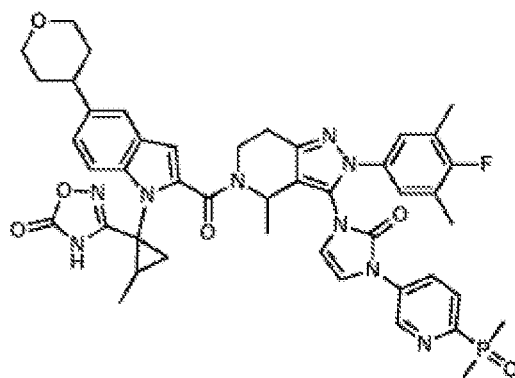
60

65

5

10

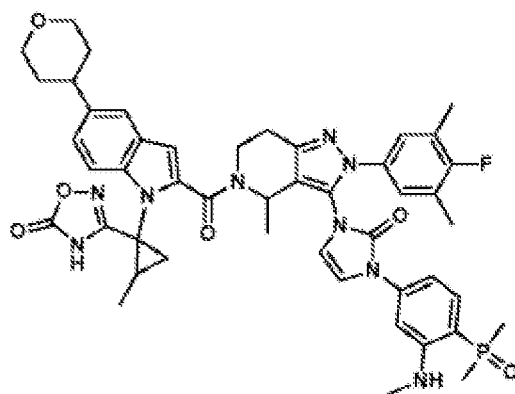
15



20

25

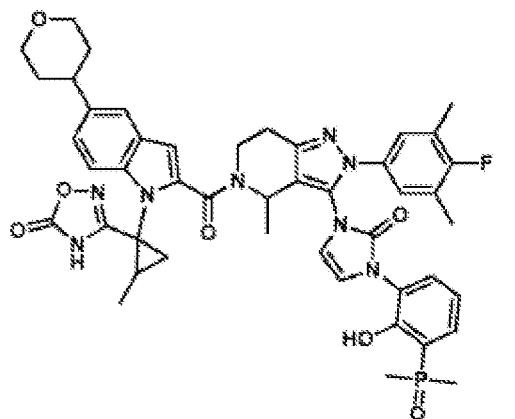
30



35

40

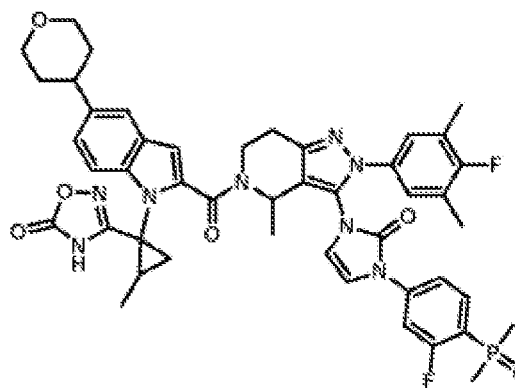
45



50

55

60

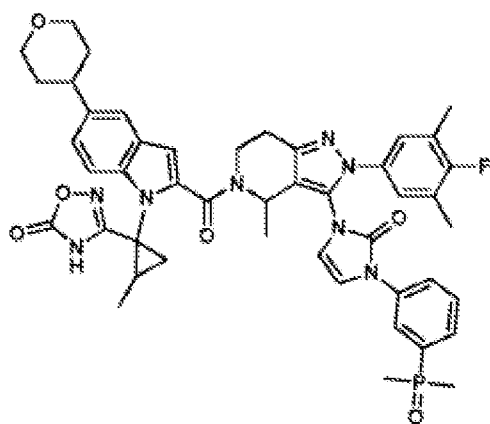


65

5

10

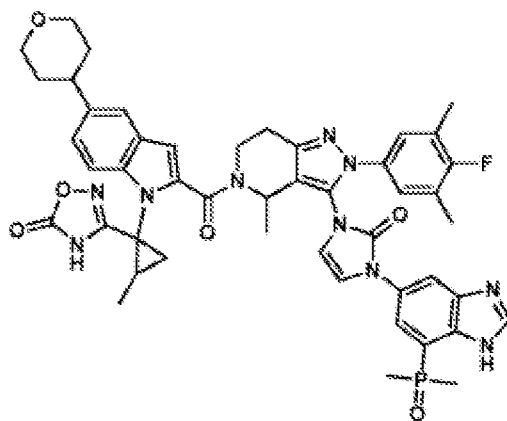
15



20

25

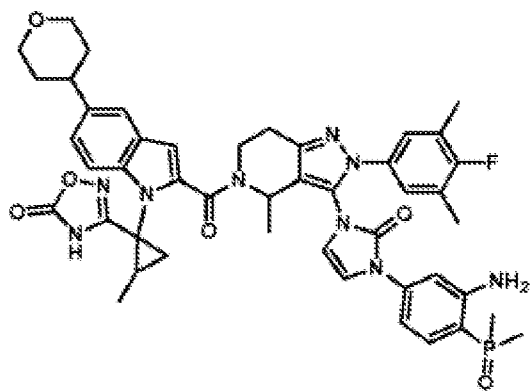
30



35

40

45



50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

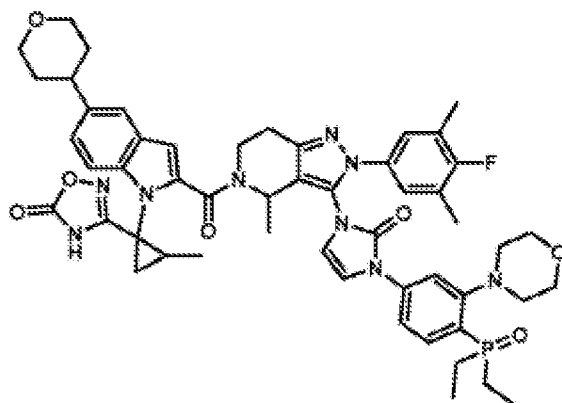
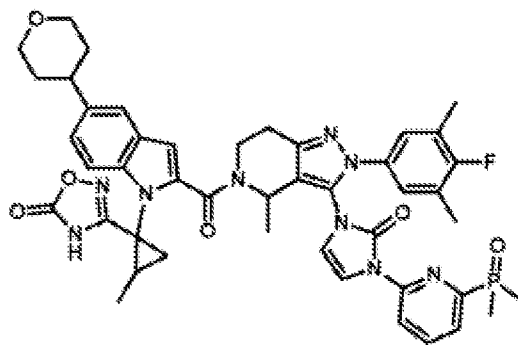
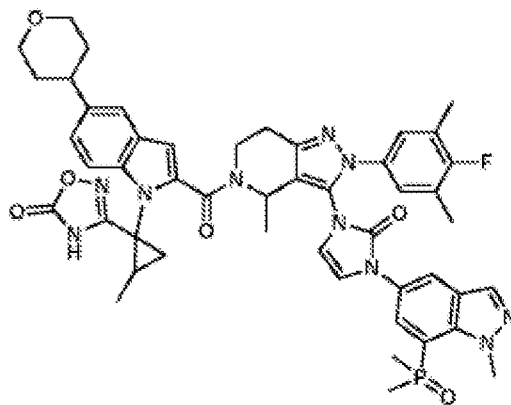
45

50

55

60

65

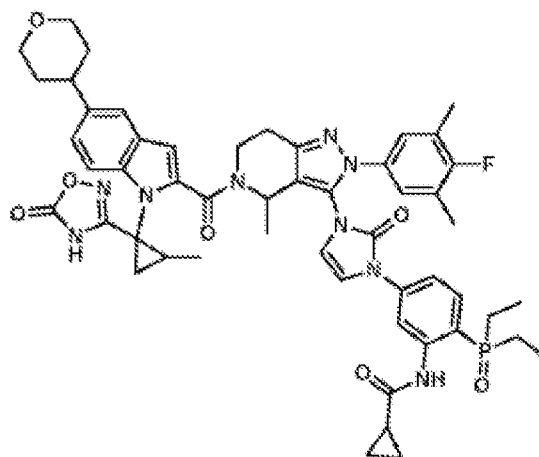


5

10

15

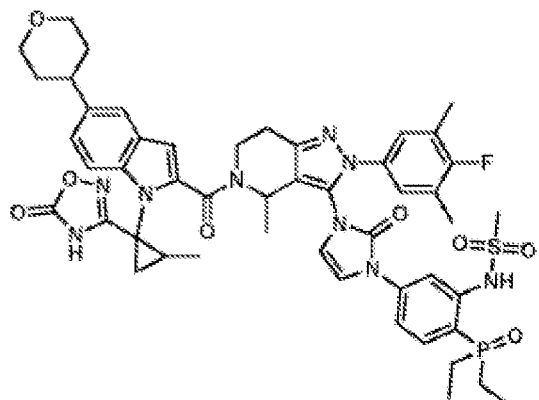
20



25

30

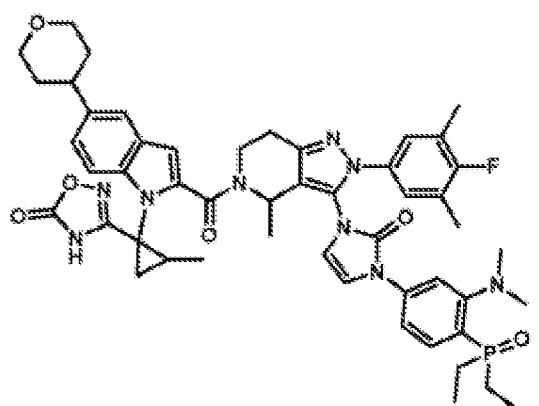
35



40

45

50



55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

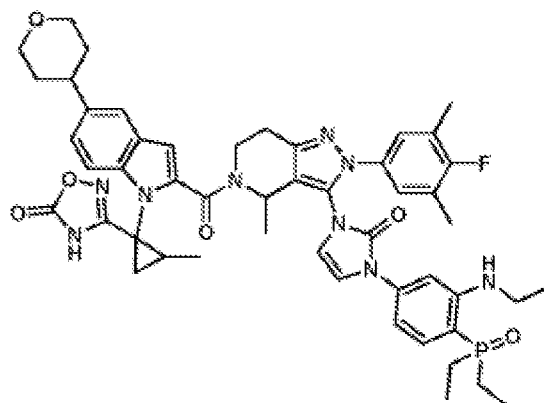
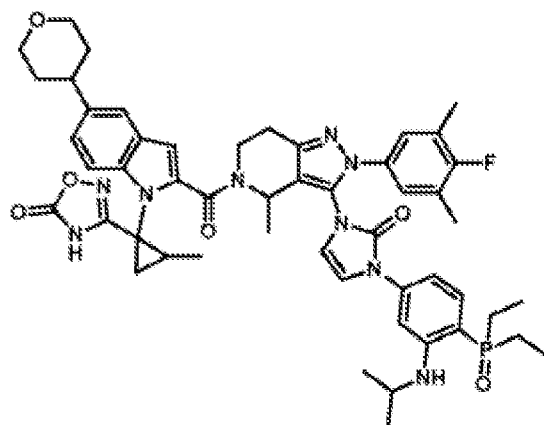
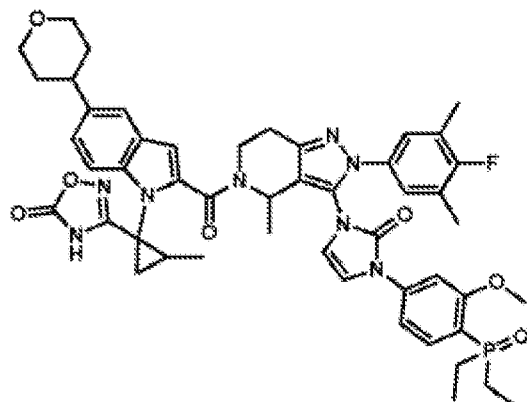
45

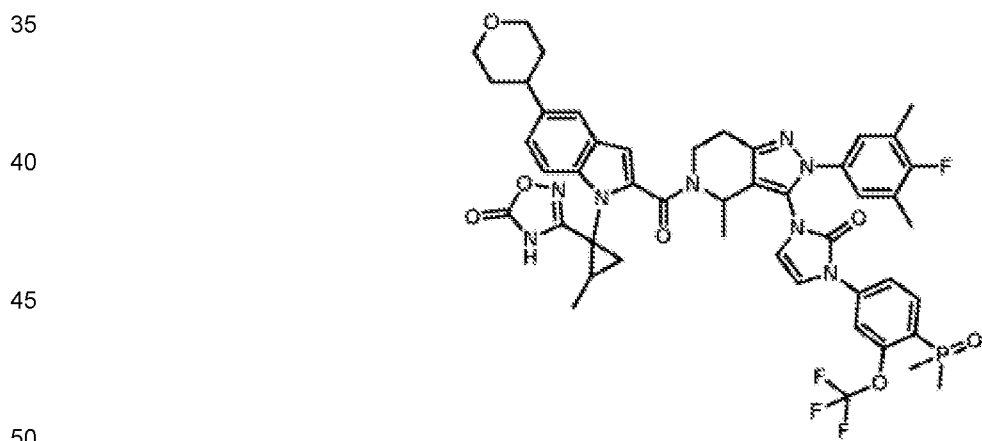
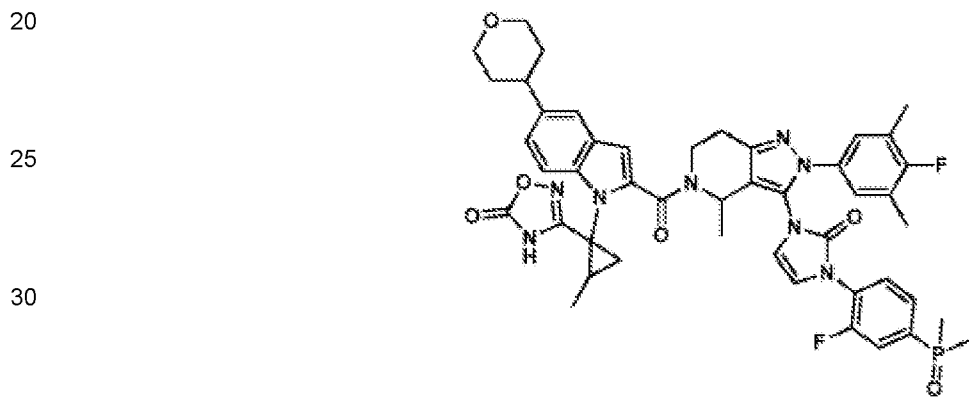
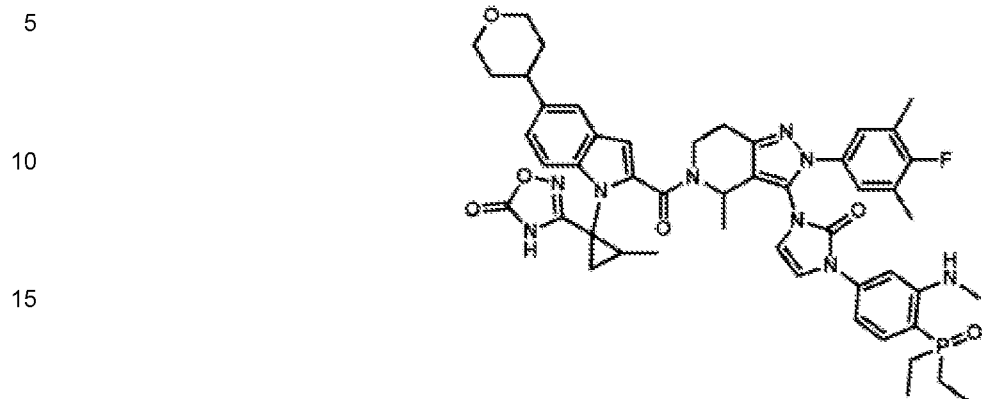
50

55

60

65





55

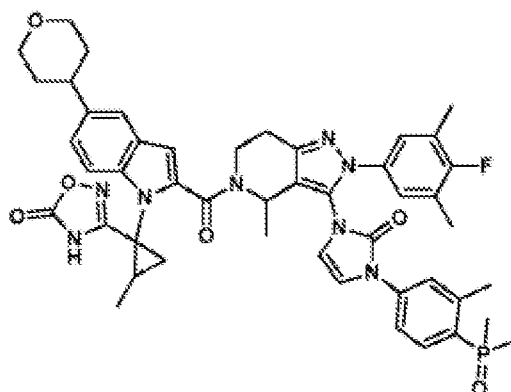
60

65

5

10

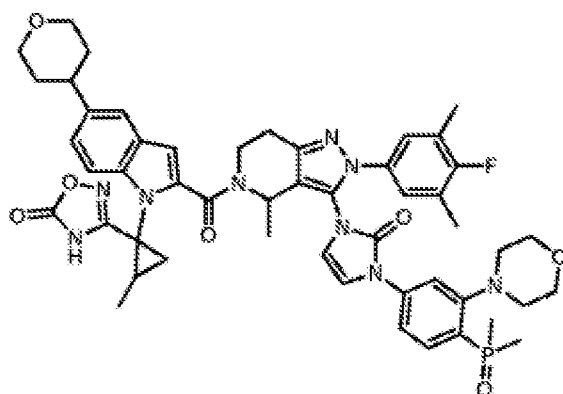
15



20

25

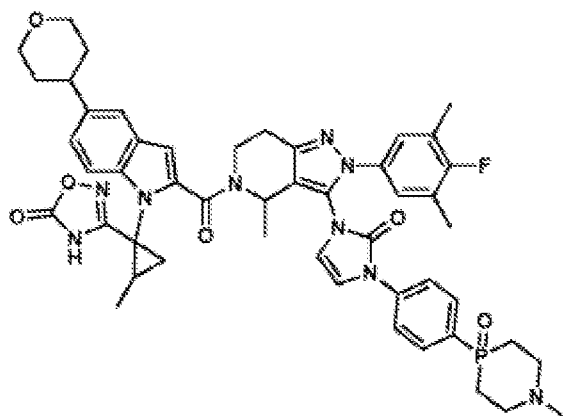
30



35

40

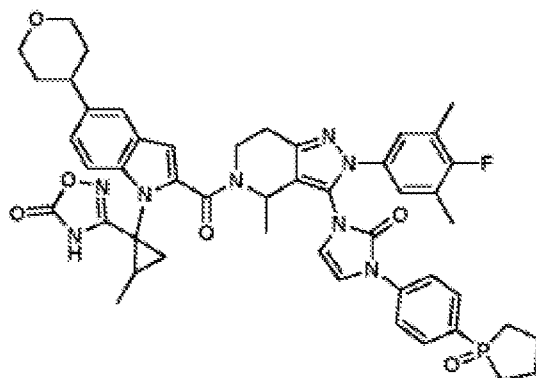
45



50

55

60



65

5

10

15

20

25

30

35

40

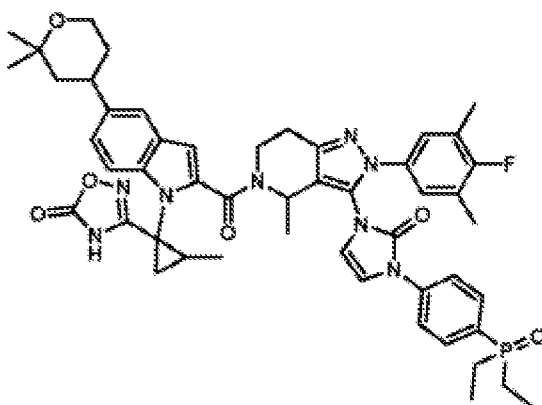
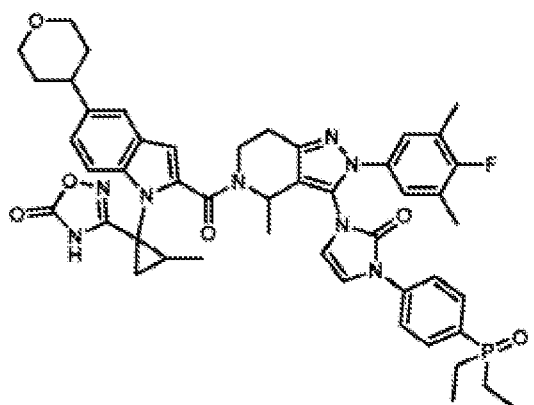
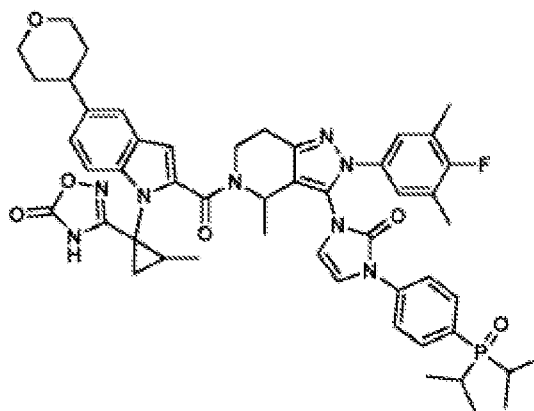
45

50

55

60

65

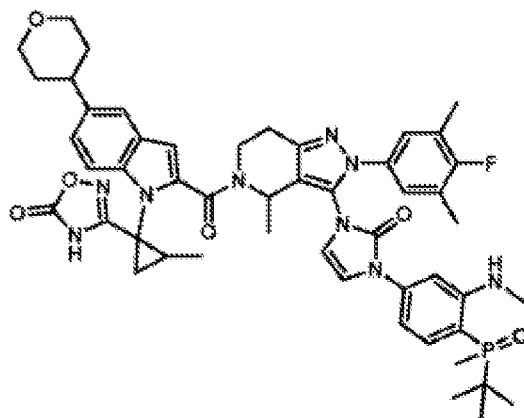


5

10

15

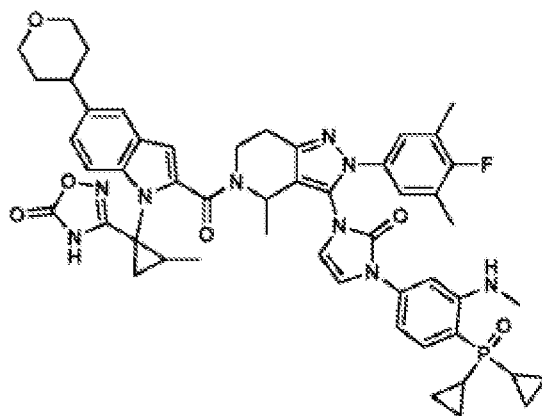
20



25

30

35



40

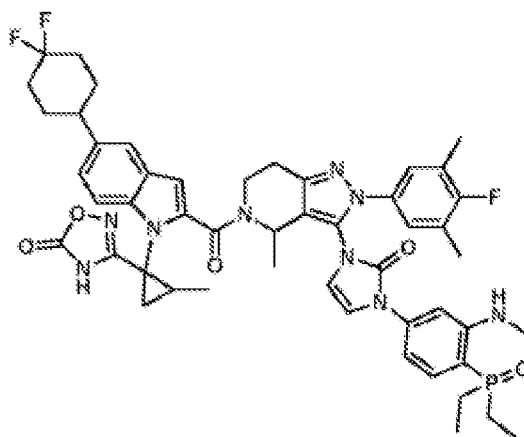
45

50

55

60

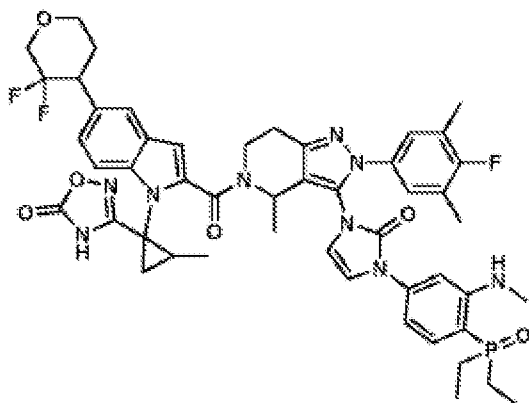
65



5

10

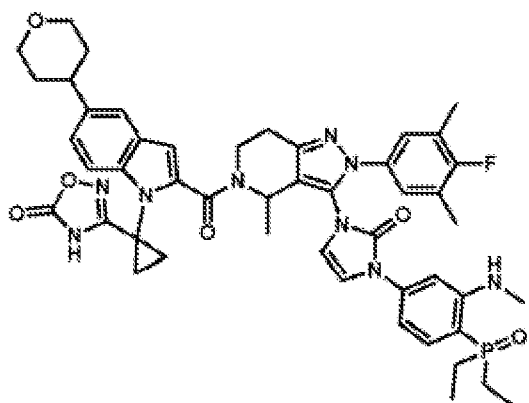
15



20

25

30

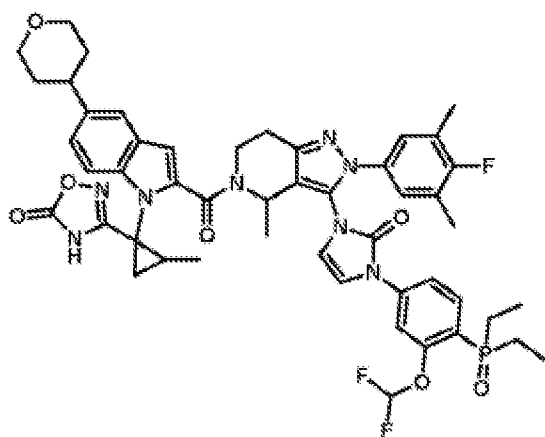


35

40

45

50



55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

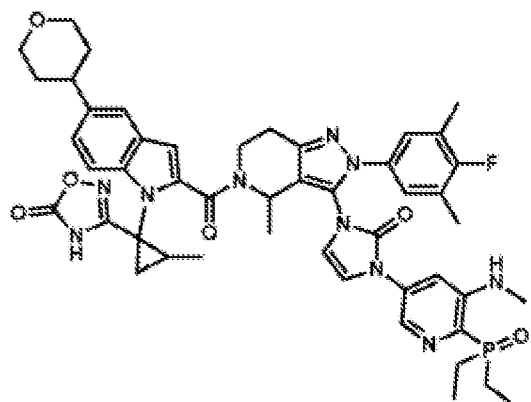
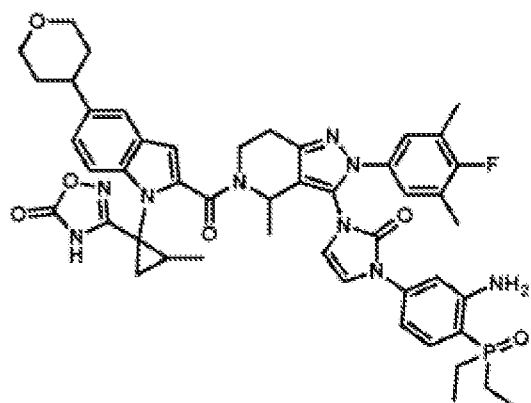
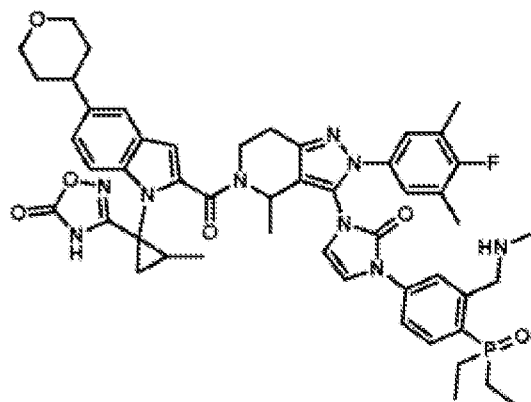
45

50

55

60

65

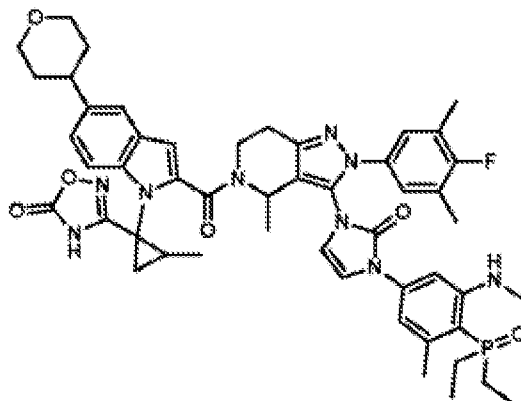


5

10

15

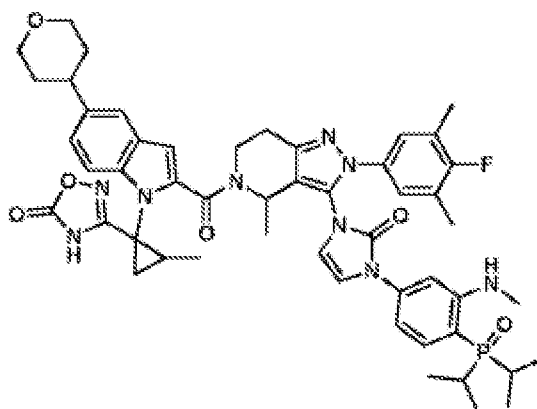
20



25

30

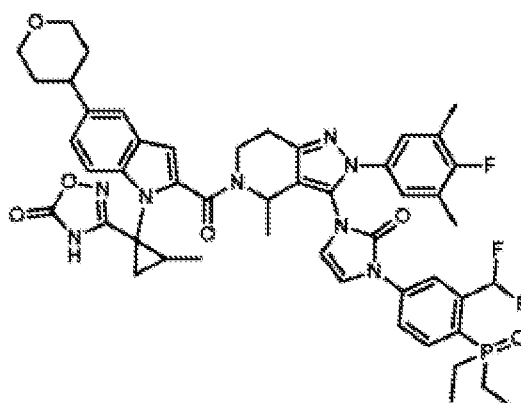
35



40

45

50



55

60

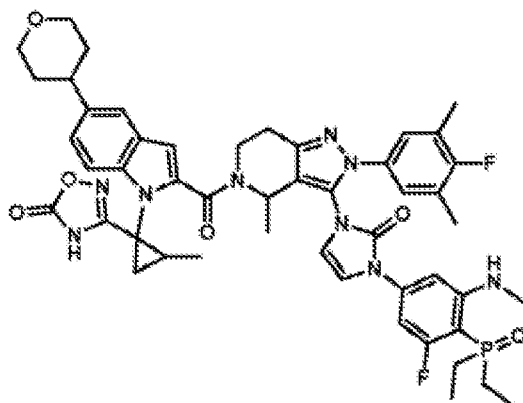
65

5

10

15

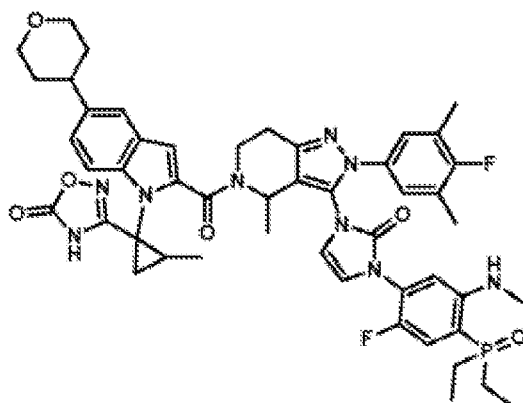
20



25

30

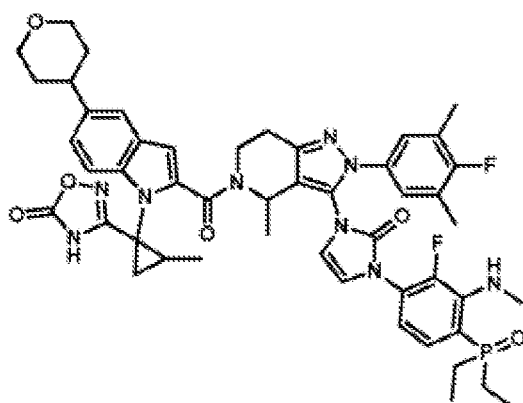
35



40

45

50



55

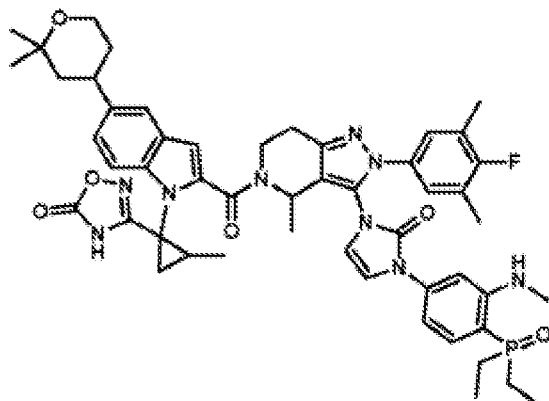
60

65

5

10

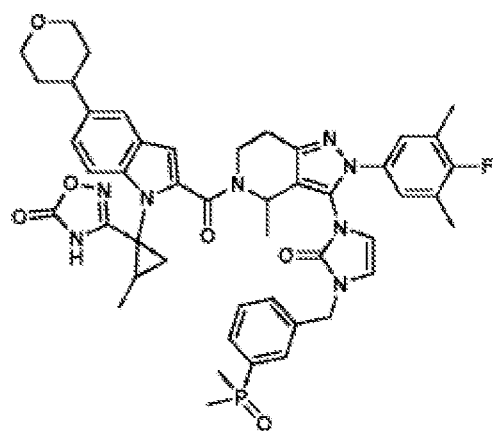
15



20

25

30

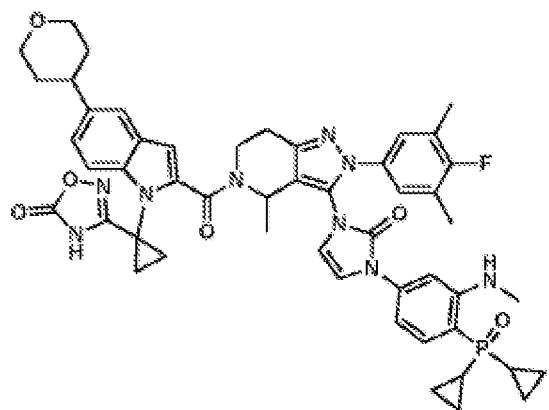


35

40

45

50



55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

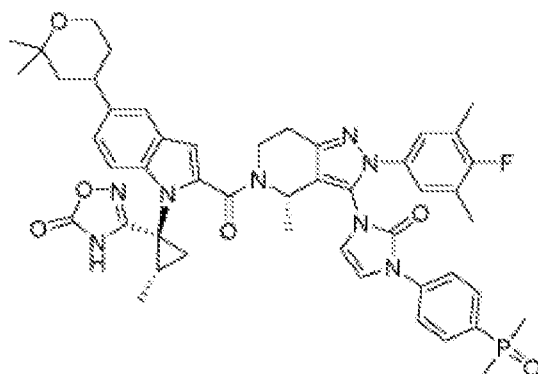
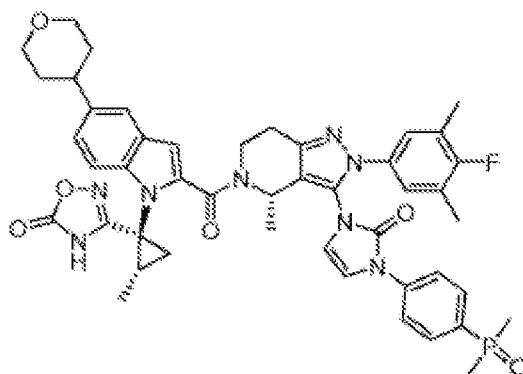
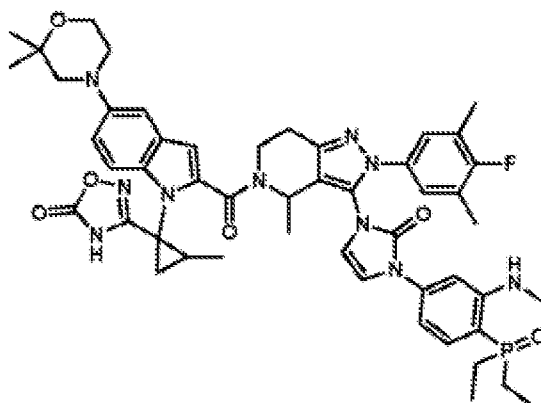
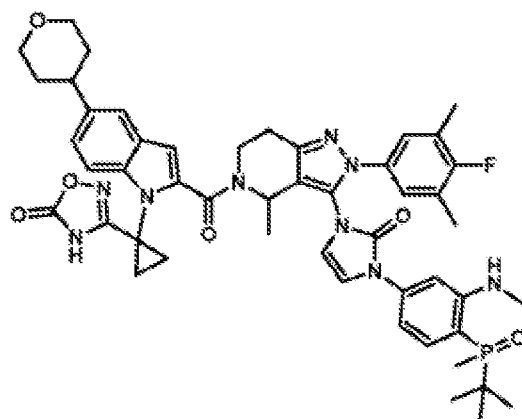
45

50

55

60

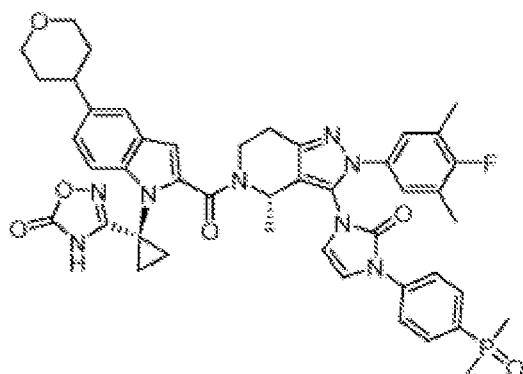
65



5

10

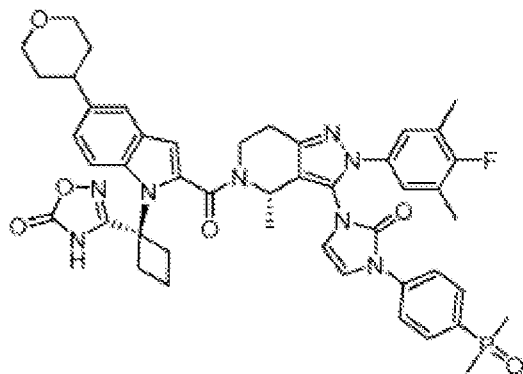
15



20

25

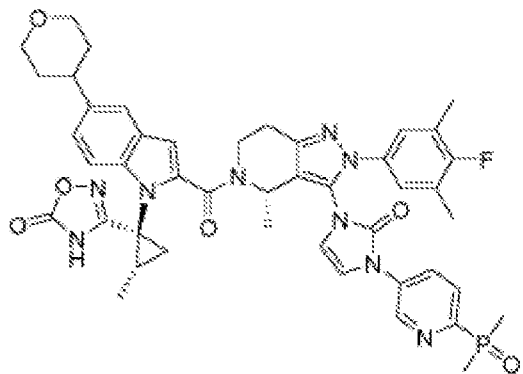
30



35

40

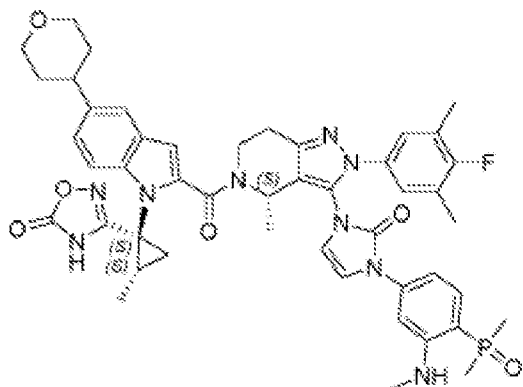
45



50

55

60



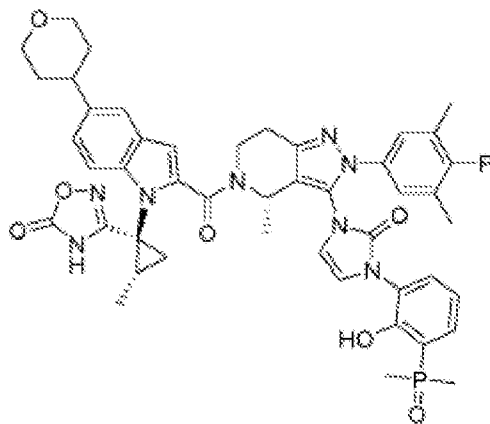
65

5

10

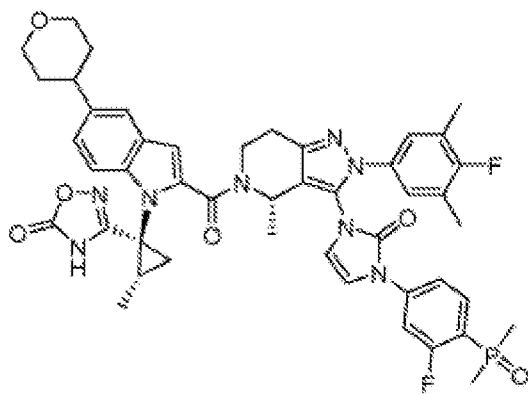
15

20



25

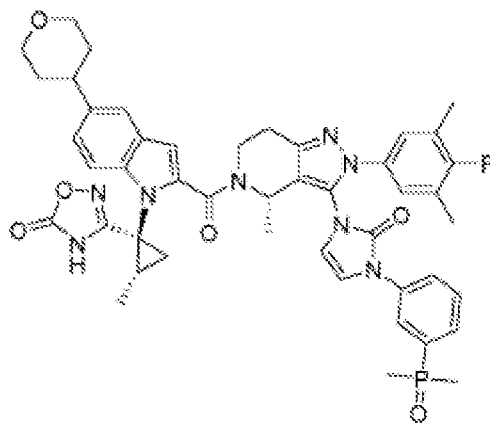
30



35

40

45



50

55

60

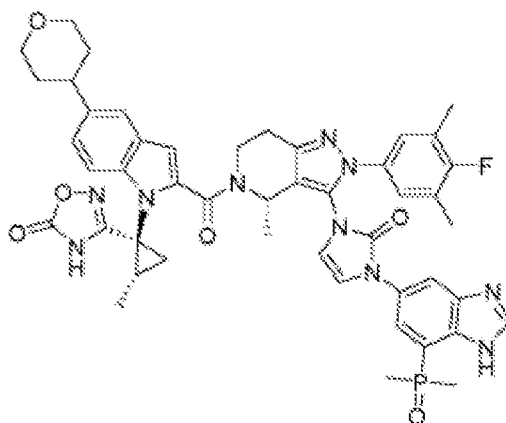
65

5

10

15

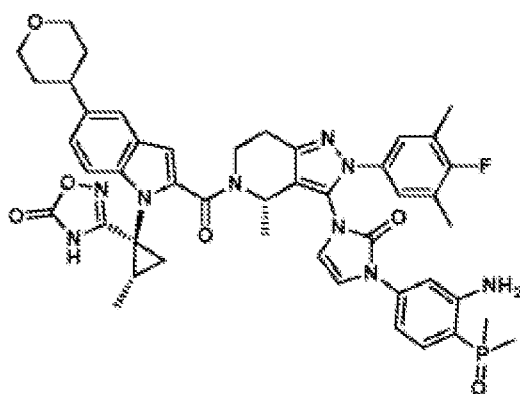
20



25

30

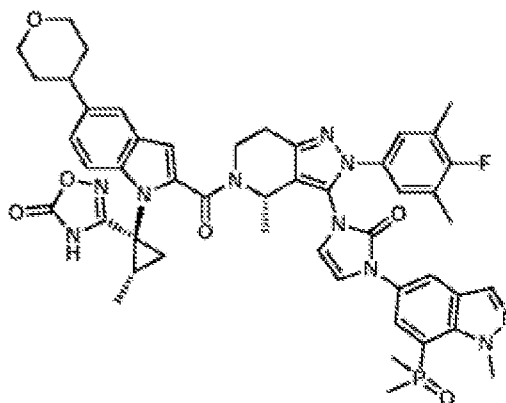
35



40

45

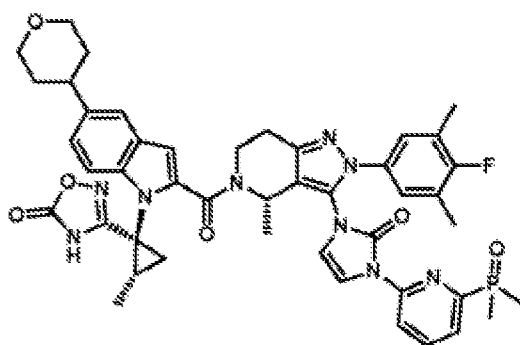
50



55

60

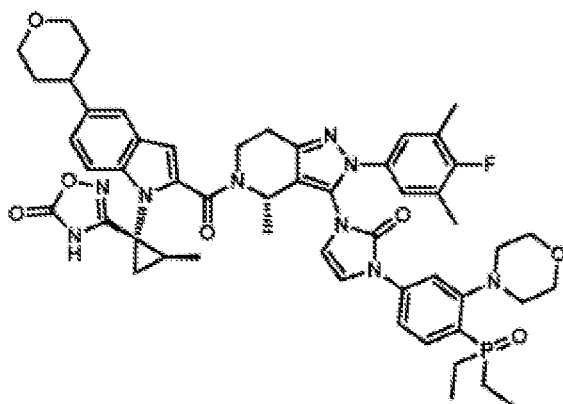
65



5

10

15

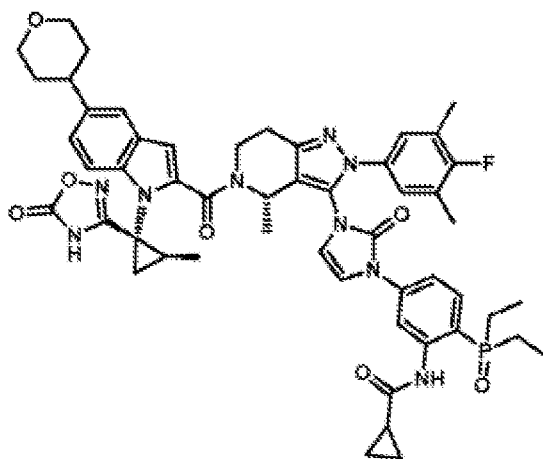


20

25

30

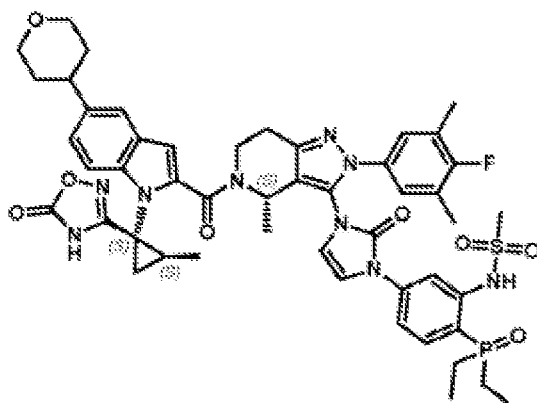
35



40

45

50



55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

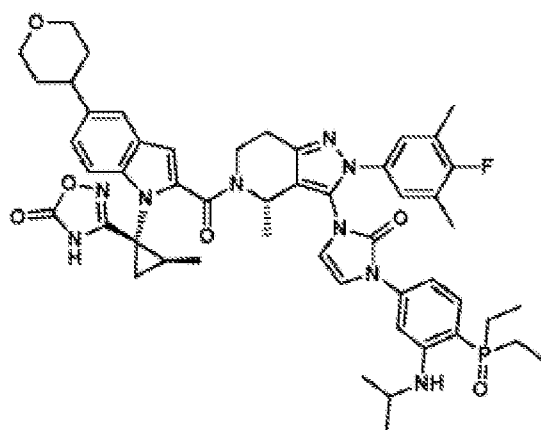
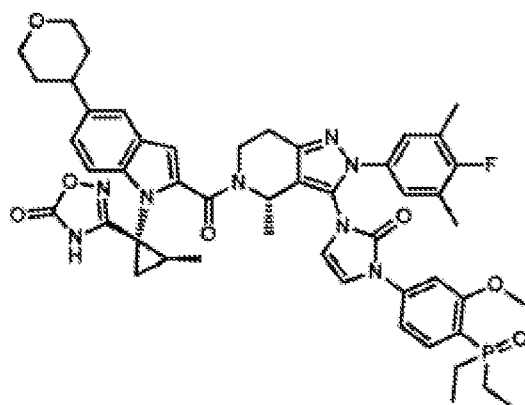
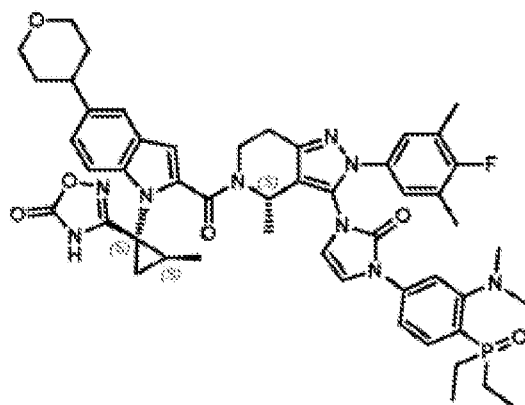
45

50

55

60

65

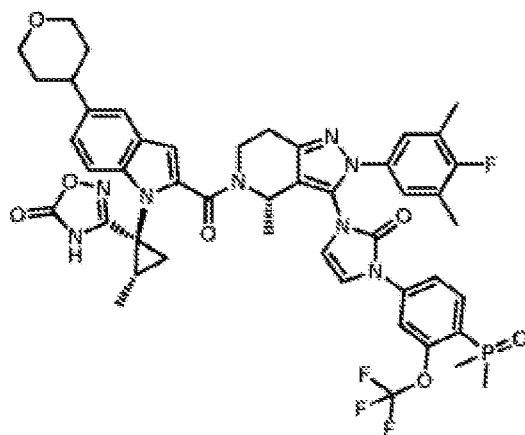


5

10

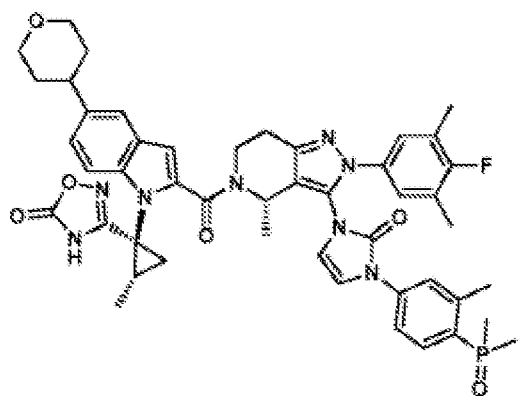
15

20



25

30

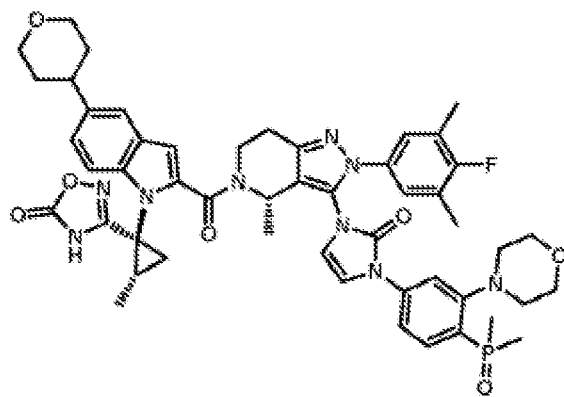


35

40

45

50



55

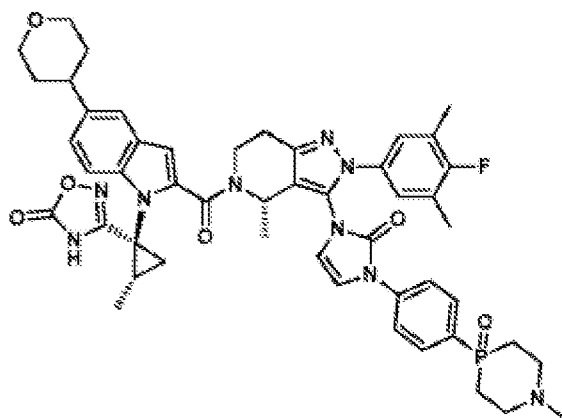
60

65

5

10

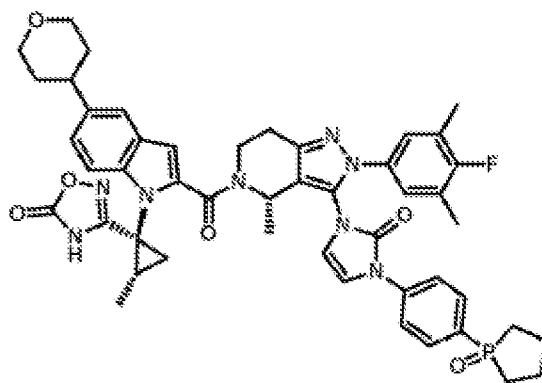
15



20

25

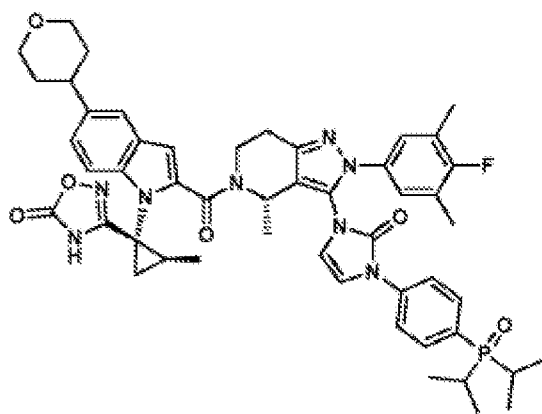
30



35

40

45



50

55

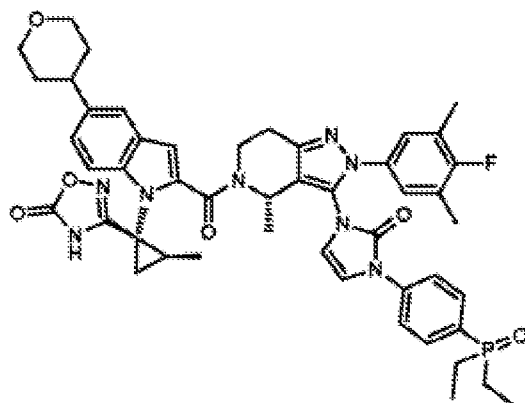
60

65

5

10

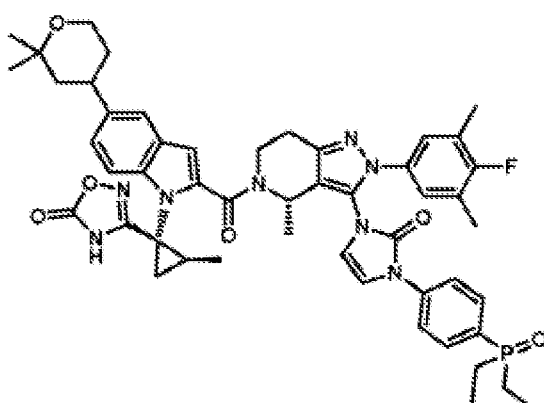
15



20

25

30

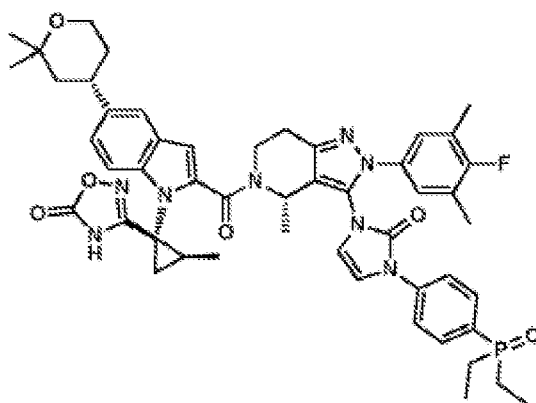


35

40

45

50



55

60

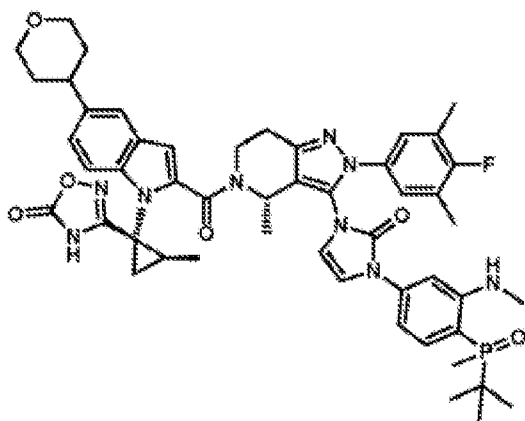
65

5

10

15

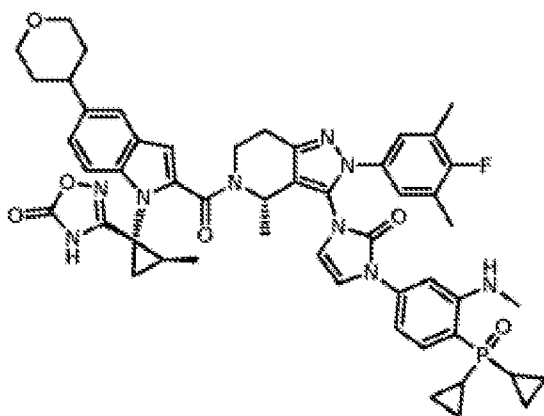
20



25

30

35



40

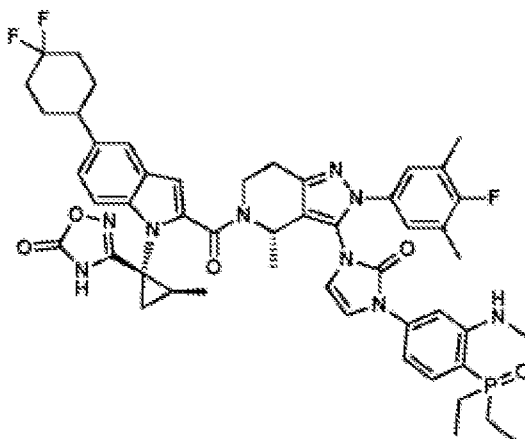
45

50

55

60

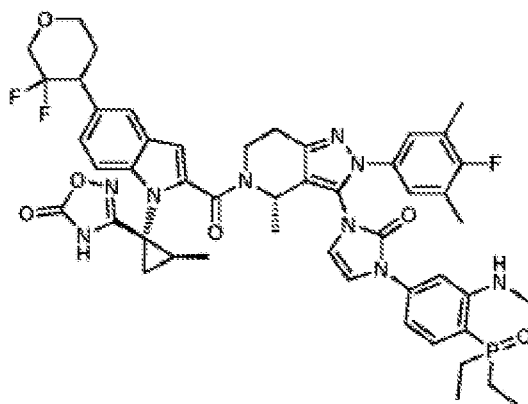
65



5

10

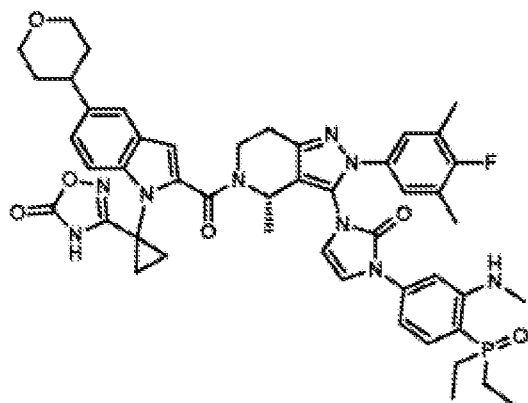
15



20

25

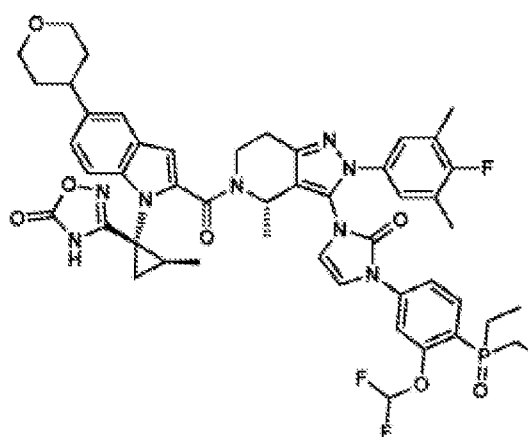
30



35

40

45



50

55

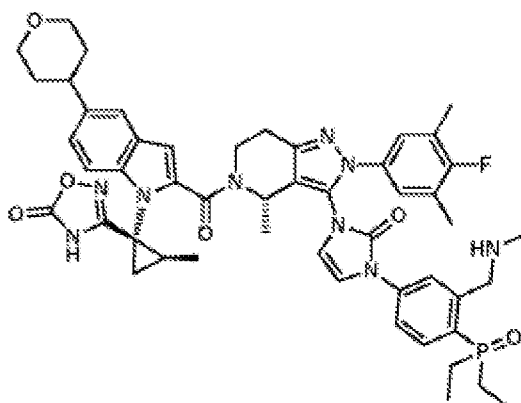
60

65

5

10

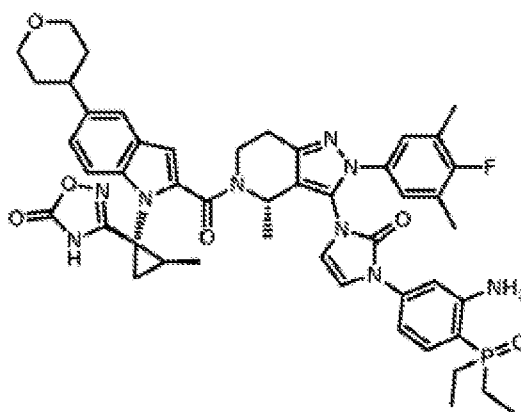
15



20

25

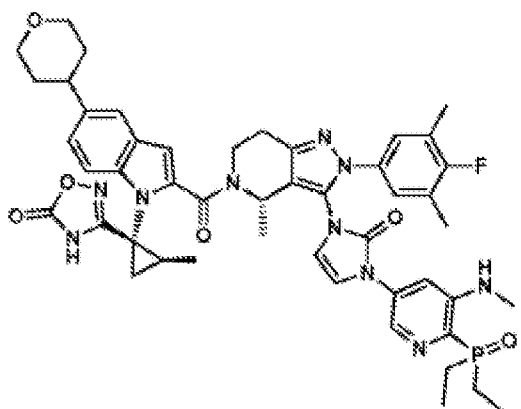
30



35

40

45



55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

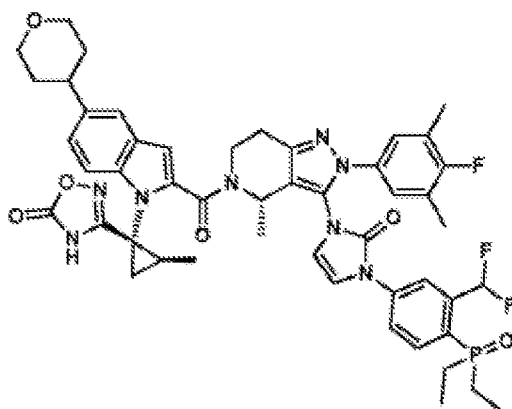
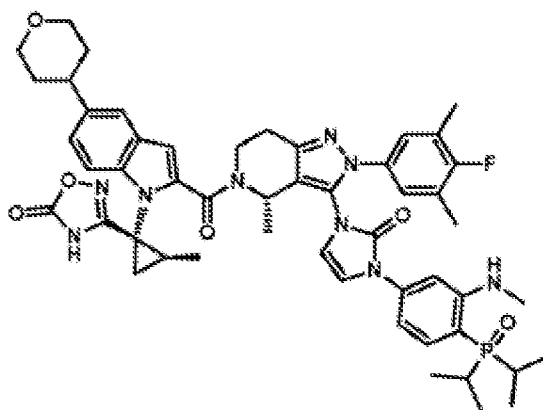
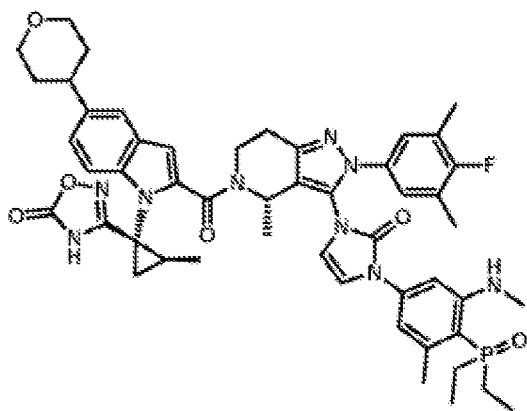
45

50

55

60

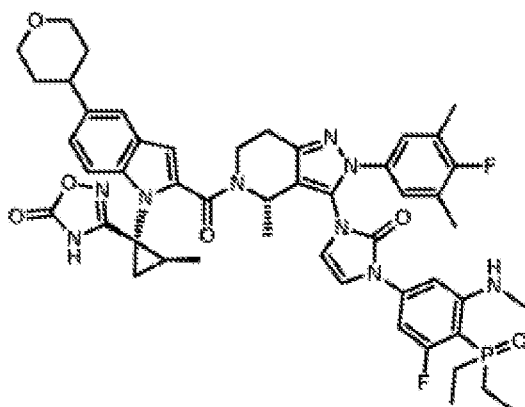
65



5

10

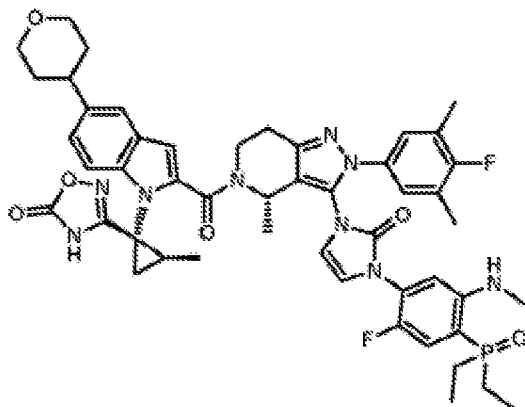
15



20

25

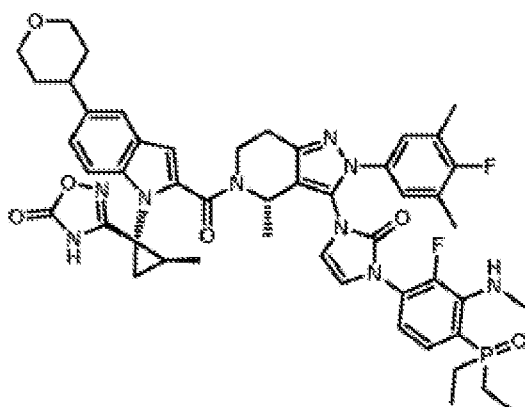
30



35

40

45



50

55

60

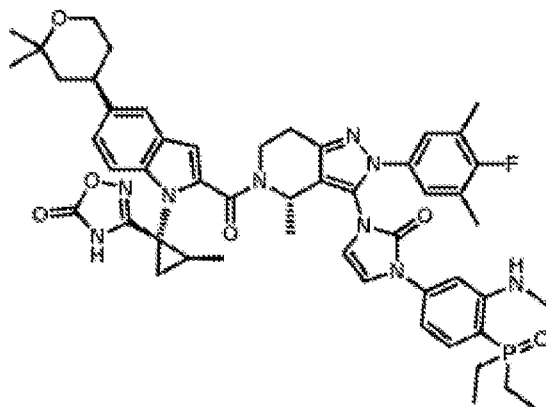
65

5

10

15

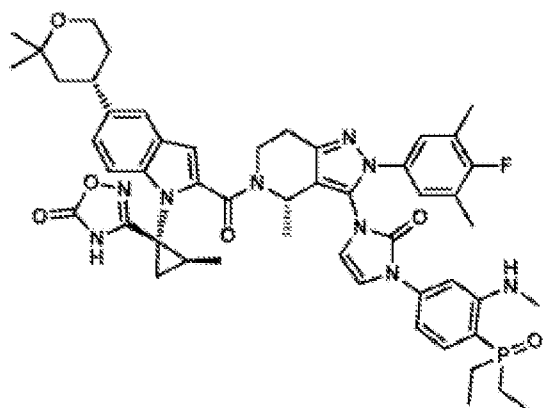
20



25

30

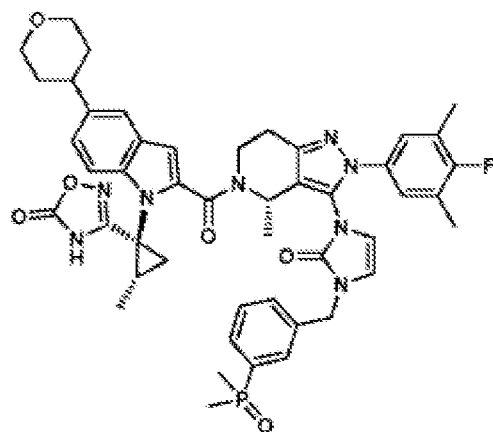
35



40

45

50



55

60

65

5

10

15

20

25

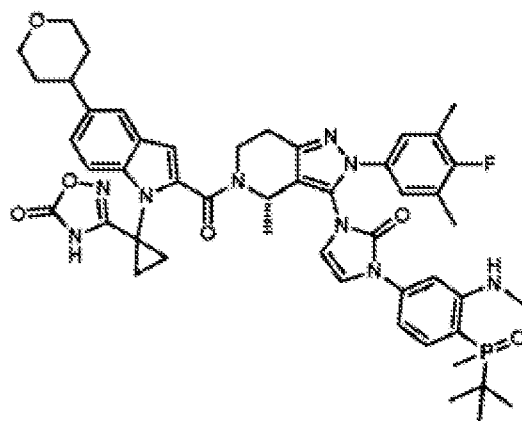
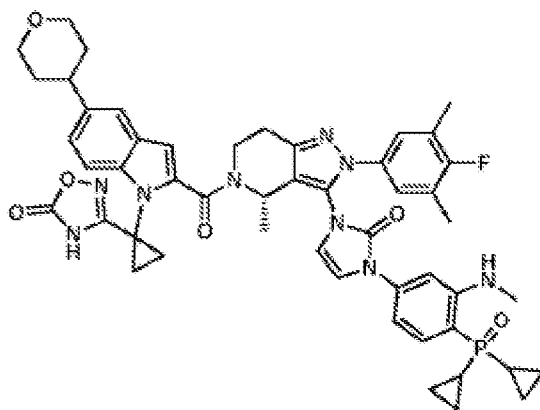
30

35

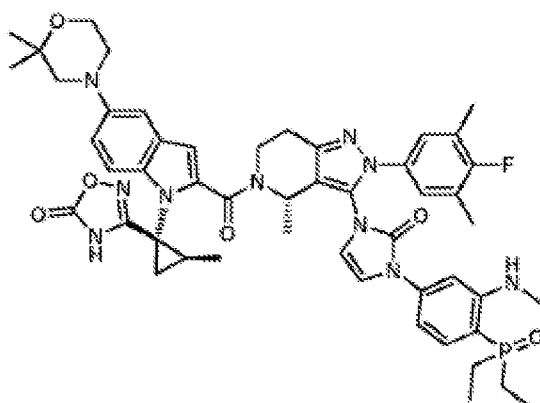
40

45

50



or



55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

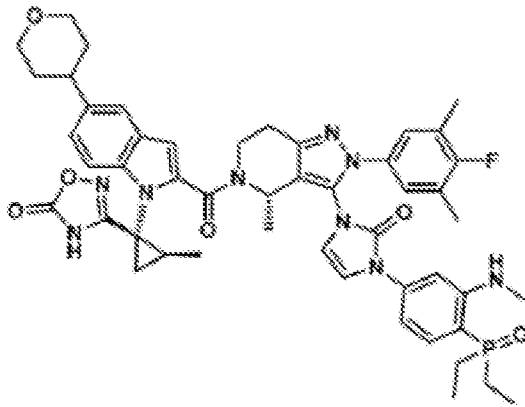
60

65

5

10

15



20

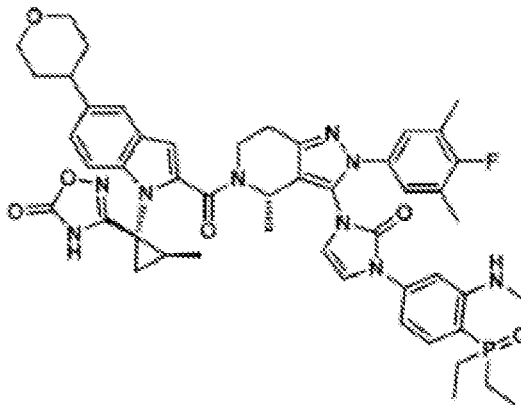
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

25

30

35



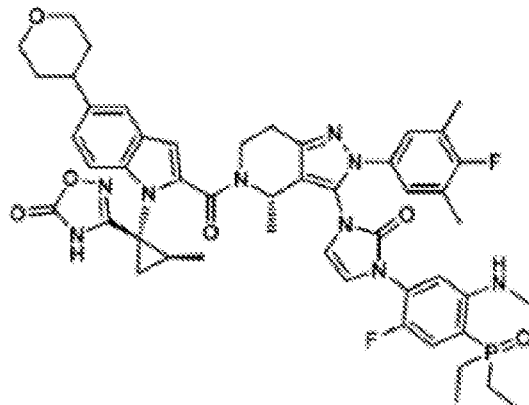
40

29. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

45

50

55



60

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

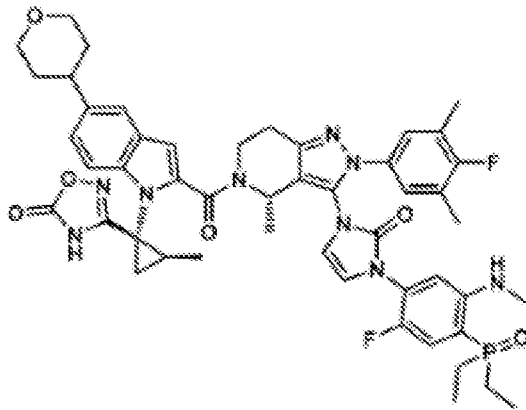
30. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

65

5

10

15

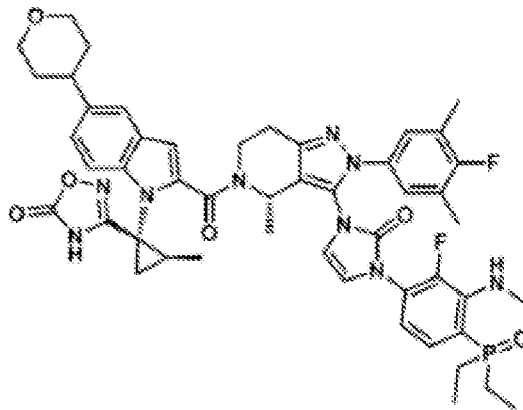


20 31. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

25

30

35



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

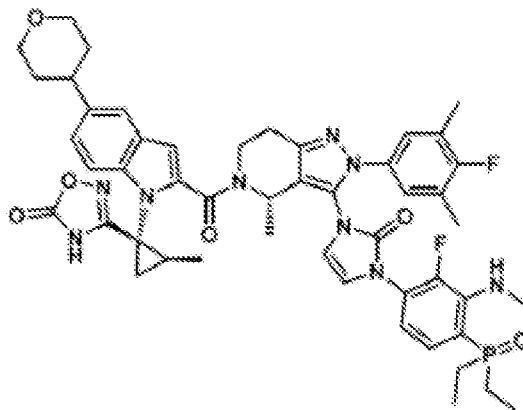
40

32. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

45

50

55



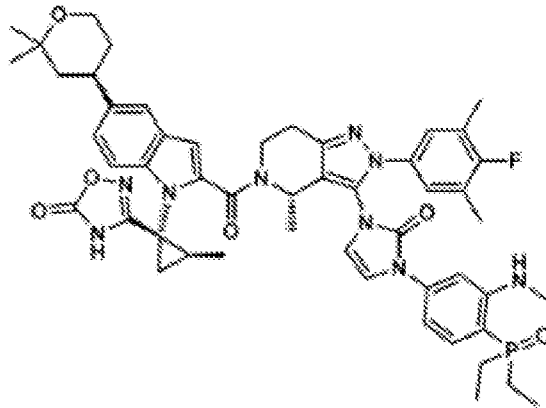
60 33. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

65

5

10

15



20

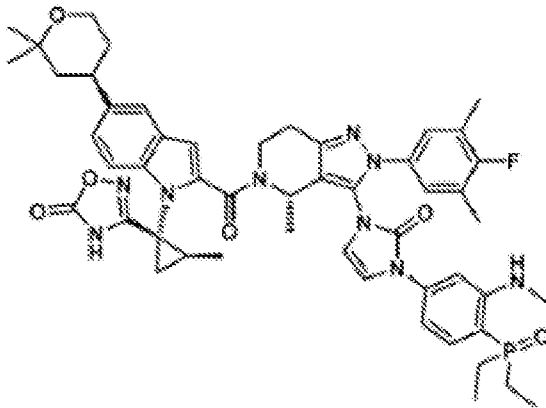
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

25

30

35



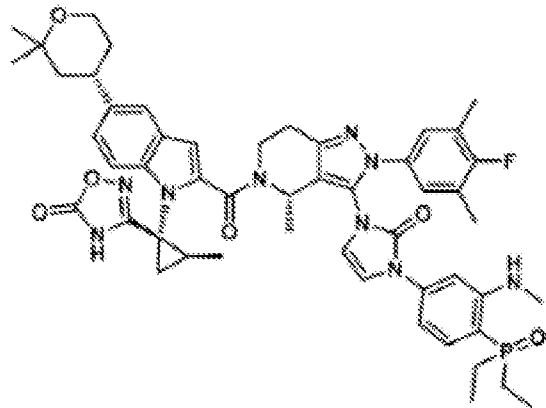
40

35. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

45

50

55



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

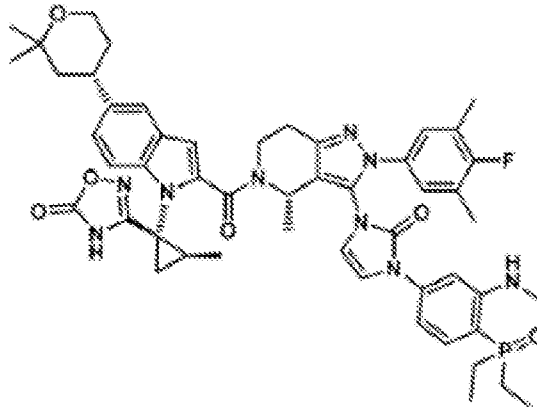
36. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

65

5

10

15



20

37. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

38. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 37, para su uso en un método de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 37.

30

39. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 38, en la que el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 37, se administra por vía oral.

35

40. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 37, para su uso en un método para modular los niveles de insulina o los niveles de glucosa en un paciente que necesite dicha modulación, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 37.

40

41. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 37, para su uso en un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada a GLP-1, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 37,

45

donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, diabetes mellitus de tipo 2 de aparición temprana, diabetes mellitus idiopática de tipo 1 (Tipo 1b), diabetes atípica de aparición juvenil (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), obesidad, aumento de peso por el uso de otros agentes, hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de Wolfram, gota, ansia excesiva de azúcar, hipertrigliceridemia dislipidemia, diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, enfermedad renal, disfunción adipocitaria, apnea del sueño, depósito adiposo visceral, trastornos alimentarios, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebrovascular isquémico, ataques isquémicos transitorios, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, lesión cerebral traumática, enfermedad vascular periférica, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, reestenosis vascular, trombosis, hipertensión, hipertensión pulmonar, reestenosis tras angioplastia, claudicación intermitente, hiperglucemia, lipemia postprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia hepática a la insulina, trastorno por consumo de alcohol, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, dejar de fumar, síndrome premenstrual, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, artritis, osteoporosis, tratamiento de la adicción, dependencia de la cocaína, trastorno bipolar/trastorno depresivo mayor, Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, úlceras en los pies, psoriasis, polidipsia primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino corto, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, esquizofrenia, síndrome de ovario poliquístico (PCOS) o cualquier combinación de las mismas;

65

opcionalmente, donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 2 de aparición temprana, obesidad, aumento de peso por el uso de otros agentes, gota, ansia

5
 10
 15
 20

excesiva de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes gestacional, enfermedad renal, disfunción adipocitaria, apnea del sueño, deposición adiposa visceral, trastornos alimentarios, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, ictus, ictus hemorrágico, ictus isquémico, ataques isquémicos transitorios, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hiperglucemia, lipemia postprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia hepática a la insulina, trastorno por consumo de alcohol, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, abandono del tabaco, síndrome premenstrual, angina de pecho, nefropatía diabética, alteración de la tolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, trastorno bipolar/trastorno depresivo mayor, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, úlceras en los pies, psoriasis, polidipsia primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), síndrome del intestino corto, enfermedad de Parkinson, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de Wolfram o cualquier combinación de los mismos;

opcionalmente, en el que la enfermedad, trastorno o afección incluye diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 2 de aparición precoz, obesidad, aumento de peso por el uso de otros agentes, gota, ansia excesiva de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes gestacional, disfunción adipocitaria, deposición adiposa visceral, infarto de miocardio, arteriopatía periférica, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, hiperglucemia, lipemia postprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia hepática a la insulina, insuficiencia renal crónica, síndrome X, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, ulceraciones en los pies, hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de Wolfram o cualquier combinación de los mismos.

25
 30

42. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 37, para su uso en un método para tratar la obesidad, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 37.

35

40

45

50

55

60

65